

Farmacología
en enfermería

3.ª edición

Farmacología en enfermería

3.ª edición

Silvia Castells Molina
Margarita Hernández Pérez



ELSEVIER



Farmacología en enfermería

Farmacología en enfermería

3.^a edición

Silvia Castells Molina

Doctora en Farmacia
Catedrática de Escuela Universitaria
Departamento de Enfermería
E.U. de Enfermería y Fisioterapia
Universidad de La Laguna

Margarita Hernández Pérez

Doctora en Farmacia
Profesora Titular de Universidad
Departamento de Enfermería
E.U. de Enfermería y Fisioterapia
Universidad de La Laguna



ELSEVIER

Ámsterdam Barcelona Beijing Boston Filadelfia Londres Madrid
México Milán Múnich Orlando París Roma Sídney Tokio Toronto



ELSEVIER

© 2012 Elsevier España, S.L.
Travessera de Gràcia, 17-21 - 08021 Barcelona, España

Fotocopiar es un delito (Art. 270 C.P.)

Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores...). El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.

Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.

Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación de almacenamiento de información.

ISBN: 978-84-8086-866-2

Coordinación y producción editorial: Fotoletra S.A.

Advertencia

La enfermería es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente, en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

El Editor

Índice de capítulos

Autores IX

Prólogo XIII

Prefacio XV

Introducción. Farmacología en enfermería. Prescripción enfermera XVII

UNIDAD DIDÁCTICA 1

Farmacología general

- 1 Conceptos generales de farmacocinética 3
- 2 Conceptos generales de farmacodinamia 16
- 3 Interacciones de fármacos 23

UNIDAD DIDÁCTICA 2

Farmacología del sistema nervioso vegetativo

- 4 Farmacología del sistema colinérgico 35
- 5 Farmacología del sistema adrenérgico 51

UNIDAD DIDÁCTICA 3

Farmacología de los autacoides

- 6 Fármacos antihistamínicos y antiserotonínicos 67

UNIDAD DIDÁCTICA 4

Farmacología de la anestesia

- 7 Fármacos anestésicos locales 83

UNIDAD DIDÁCTICA 5

Farmacología del dolor y la inflamación

- 8 Fármacos analgésicos opiáceos 97
- 9 Fármacos analgésicos-antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos 109

UNIDAD DIDÁCTICA 6

Farmacología del sistema nervioso central

- 10 Fármacos antiepilépticos 129
- 11 Fármacos antiparkinsonianos 147

UNIDAD DIDÁCTICA 7**Psicofarmacología**

- 12 Fármacos ansiolíticos 163
- 13 Fármacos hipnóticos 176
- 14 Fármacos antidepresivos 185
- 15 Fármacos eutimizantes 205
- 16 Fármacos antipsicóticos 218

UNIDAD DIDÁCTICA 8**Farmacología cardiovascular y del medio interno**

- 17 Fármacos inotrópicos positivos 235
- 18 Fármacos antiarrítmicos 247
- 19 Fármacos antianginosos 259
- 20 Fármacos antihipertensivos 268
- 21 Fármacos diuréticos 286
- 22 Fluidoterapia 299

UNIDAD DIDÁCTICA 9**Farmacología del aparato respiratorio**

- 23 Fármacos broncodilatadores 309
- 24 Fármacos antitusígenos, mucolíticos y expectorantes 323

UNIDAD DIDÁCTICA 10**Farmacología del aparato digestivo**

- 25 Fármacos antiácidos y antieméticos 335
- 26 Fármacos laxantes y antidiarreicos 347

UNIDAD DIDÁCTICA 11**Farmacología del sistema hematopoyético**

- 27 Farmacología de la hemostasia y la trombosis 359
- 28 Fármacos antianémicos 375

UNIDAD DIDÁCTICA 12**Farmacología endocrina**

- 29 Corticosteroides 389
- 30 Farmacología del tiroides 403
- 31 Farmacología del páncreas endocrino 410
- 32 Hormonas sexuales masculinas y femeninas. Farmacología de la disfunción eréctil 421
- 33 Farmacología anticonceptiva 434
- 34 Fármacos para la dinámica uterina 447
- 35 Farmacología del calcio 459

UNIDAD DIDÁCTICA 13Farmacología del metabolismo

- 36 Fármacos hipolipemiantes 475
37 Fármacos antigotosos 484

UNIDAD DIDÁCTICA 14Farmacología antiinfecciosa

- 38 Sulfamidas y antileproso 497
39 Antibióticos betalactámicos: penicilinas, cefalosporinas y derivados 504
40 Antibióticos macrólidos y quinolonas 526
41 Antibióticos aminoglucósidos y polimixinas 543
42 Tetraciclinas y cloranfenicol 556
43 Otros antibióticos: glucopéptidos, lincosamidas, oxazolidinonas, estreptograminas y lipopéptidos cíclicos 565
44 Fármacos antituberculosos 576
45 Fármacos antifúngicos 585
46 Fármacos antivirales 599
47 Fármacos antiparasitarios y antipalúdicos 615

UNIDAD DIDÁCTICA 15Farmacología antineoplásica y de la inmunidad

- 48 Fármacos antineoplásicos 633
49 Vacunas y sueros 646
50 Fármacos inmunosupresores 660

UNIDAD DIDÁCTICA 16Farmacología tópica

- 51 Alternativas terapéuticas para el cuidado y el tratamiento de las heridas crónicas 673

UNIDAD DIDÁCTICA 17Adherencia al tratamiento farmacológico

- 52 Adherencia al tratamiento farmacológico 693

Autores

Marcela Arrazola Saniger

Doctora en Farmacia. Especialista en Análisis Clínicos. Profesora Titular de Universidad. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Jaén. Jaén

M. Monsalud Arrebola Ramírez

Doctora en Farmacia. Especialista en Análisis Clínicos. Profesora Honoraria del Departamento de Farmacología y Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

M. del Carmen Arroyo López

Diplomada en Enfermería y Doctora por la Universidad de La Laguna. Supervisora General del Hospital Universitario de Canarias. Profesora Titular de Universidad. Departamento de Enfermería. E.U. de Enfermería y Fisioterapia. Universidad de La Laguna. Santa Cruz de Tenerife

José Ramón Azanza Perea

Doctor en Medicina. Profesor Titular de Universidad. Servicio de Farmacología Clínica. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona

María Eugenia Azanza Perea

Diplomada en Enfermería. Responsable del Área de Enfermería. Unidad de Investigación Clínica. Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Adela Benítez Guerrero

Doctora en Medicina y Cirugía. Facultativa Especialista de Área en Medicina Física y Rehabilitación. Unidad de Daño Cerebral. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga

Encarnación Blanco Reina

Doctora en Medicina. Especialista en Farmacología Clínica. Profesora del Departamento de Farmacología y Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. Málaga

Julián Cabrera Figueroa

Diplomado Universitario en Enfermería. Experto Universitario en Geriatría. Máster en Gerontología Social. Máster Universitario en Investigación de Cuidados. Especialista Universitario en Educación para la Salud. Profesor Titular de Escuela Universitaria. Departamento de Enfermería. E.U. de Enfermería y Fisioterapia. Universidad de la Laguna. Santa Cruz de Tenerife

Patricia Cabrera García

Licenciada en Medicina. Médico Residente de tercer año. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife

Gádor Callejón Callejón

Licenciada en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Silvia Castells Molina

Doctora en Farmacia. Catedrática de Escuela Universitaria. Departamento de Enfermería. E.U. de Enfermería y Fisioterapia. Universidad de La Laguna. Santa Cruz de Tenerife

Encarnación Cebrían Cuevas

Diplomada en Enfermería y Técnico Especialista en Dietética y Nutrición. Enfermera de UVI. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

José Pedro de la Cruz Cortés

Doctor en Medicina y Cirugía. Catedrático de Farmacología. Departamento de Farmacología y Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. Málaga

M.ª Purificación Daroqui Agustí

Diplomada en Enfermería y Máster en Ciencias de la Salud. Profesora Titular de Escuela Universitaria. Departamento de Enfermería. E.U. de Enfermería y Fisioterapia. Universidad de La Laguna. Santa Cruz de Tenerife.

Pilar Díaz Ruiz

Doctora en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Álvaro José Doña Díaz

Unidad de Salud Mental de Hospital General, Pabellón 3. Hospital Marítimo Torremolinos. Torremolinos. Málaga

Lourdes Fernández López

Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Psiquiatría. Médico Adjunto del Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario de Canarias. Profesora Titular del Departamento de Enfermería. E.U. de Enfermería y Fisioterapia. Universidad de La Laguna. Santa Cruz de Tenerife

M. del Pilar Fernández Rodríguez

Doctora en Medicina y Cirugía. Profesora Titular de Farmacología. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Santiago de Compostela

Carmen Fraile Clemente

Licenciada en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefa de Sección. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

María del Carmen García Fernández

Diplomada en Enfermería y Licenciada en Psicopedagogía. Máster en Gerontología Social y Máster Universitario en Investigación de Cuidados. Especialista Universitaria en Educación para la Salud. Subdirectora de Zona Básica de Salud. Centro de Salud Barranco Grande. Santa Cruz de Tenerife

Emilio García Quetglas

Doctor en Medicina. Profesor Asociado de Universidad. Servicio de Farmacología Clínica. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona

Susana Gómez Ramírez

Licenciada en Medicina y Cirugía. Especialista en Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna. Hospital Internacional Xanit. Málaga

José Antonio González Correa

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Farmacología Clínica. Profesor Titular de Farmacología. Departamento de Farmacología y Pediatría. Facultad de Medicina y Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Málaga. Málaga

Ana Guerrero Loriguillo

Doctora en Ciencias Químicas. Departamento de Farmacología y Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. Málaga

Margarita Hernández Pérez

Doctora en Farmacia. Profesora Titular de Universidad. Departamento de Enfermería. E.U. de Enfermería y Fisioterapia. Universidad de la Laguna. Santa Cruz de Tenerife

María del Carmen Hernández Pérez

Diplomada en Enfermería y Doctora por la Universidad de La Laguna. Matrona del Hospital Universitario de Canarias. Profesora Titular de Universidad. Departamento de Enfermería. E.U. de Enfermería y Fisioterapia. Universidad de la Laguna. La Laguna. Santa Cruz de Tenerife

Esther Jariod Dato

Diplomada en Enfermería. Colaboradora Docente. E.U. de Enfermería y Fisioterapia. Universidad de la Laguna. Santa Cruz de Tenerife

M. de los Ángeles Leal Felipe

Diplomada en Enfermería y Doctora por la Universidad de La Laguna. Máster en Planificación y Gestión en Sistemas Sanitarios. Subdirectora de Enfermería. Hospital Universitario de Canarias. Profesora Titular de Escuela Universitaria. Departamento de Enfermería. E.U. de Enfermería y Fisioterapia. Universidad de la Laguna. Santa Cruz de Tenerife

Inmaculada López Leiva

Diplomada en Enfermería. Máster Universitario en Cuidados Integrales de Pacientes Críticos. Departamento de Farmacología y Pediatría. Facultad de Medicina y Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Málaga. Málaga

Juan Antonio López Villodres

Doctor en Medicina. Departamento de Farmacología y Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. Málaga

José Manuel Lorenzo García

Licenciado en Medicina y Cirugía. Especialista en Medicina Intensiva. Médico adjunto de UVI. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife

Aurora Madrid Rodríguez

Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Pediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Materno Infantil del Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Esther Martín Aurioles

Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Directora de la Unidad de Gestión Clínica La Roca. Profesora Colaboradora Honoraria del Departamento de Farmacología y Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. Málaga

José Antonio Martín Conde

Doctor en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Profesor de la Escuela Universitaria de Enfermería Nuestra Señora de Candelaria. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Elisa Martín Montañez

Doctora en Farmacia. Profesora Colaboradora. Departamento de Farmacología y Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. Málaga

Javier Merino Alonso

Licenciado en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Profesor Colaborador de la Escuela Universitaria de Enfermería Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Javier Muñoz Marín

Doctor en Ciencias Biológicas. Departamento de Farmacología y Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. Málaga

M.ª Mercedes Novo Muñoz

Diplomada en Enfermería y Doctora por La Universidad de La Laguna. Especialista en Salud Mental. Profesora Titular de Universidad. Departamento de Enfermería. E.U. de Enfermería y Fisioterapia. Universidad de La Laguna. Santa Cruz de Tenerife.

M. de los Ángeles Ocaña Gómez

Licenciada en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

José Pavía Molina

Doctor en Medicina y Cirugía. Profesor Titular de Farmacología. Departamento de Farmacología y Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. Málaga

Isabel Marina Pérez Hernández

Diplomada Universitaria de Enfermería. Especialista en Enfermería Pediátrica. Enfermera y Subdirectora del Centro de Salud Tejina-Tegueste. Santa Cruz de Tenerife

María del Pilar Pérez Hernández

Diplomada Universitaria en Enfermería. Máster y Experta en Cuidados y Tratamiento de Heridas Crónicas por la Universidad de Cantabria. Educadora en Diabetes (FEAED). Profesora Colaboradora Externa de la E.U. de Enfermería Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Enfermera del Centro de Salud Tejina-Tegueste. Santa Cruz de Tenerife

Inmaculada Plasencia García

Licenciada en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Alberto Ramírez Arrazola

Licenciado en Farmacia. Máster en Ensayos Clínicos. Máster en Dirección y Administración de Empresas por el Instituto de Empresa. Granada

Sara Ramos Linares

Licenciada en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Profesora de la Escuela Universitaria de Enfermería Nuestra Señora de Candelaria. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

María Redin Vidarte

Diplomada en Enfermería. Responsable del Área de Enfermería. Unidad de Investigación Clínica. Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Manuel Ángel Rey Varela

Diplomado Universitario en Enfermería. Supervisor Bloque Quirúrgico. Hospital da Barbanza. A Coruña

José Julio Reyes de la Vega

Diplomado en Enfermería. Máster Oficial en Nuevas Tendencias de Investigación en Ciencias de la Salud. Departamento de Farmacología y Pediatría. Facultad de Medicina y Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Málaga. Málaga

José Ángel Rodríguez Gómez

Diplomado en Enfermería y Doctor por la Universidad de La Laguna. Profesor Titular de Universidad. Departamento de Enfermería. E.U. de Enfermería y Fisioterapia. Universidad de La Laguna. Santa Cruz de Tenerife.

Segundo Artemio Rodríguez Méndez

Doctor en Medicina y Cirugía. Médico de Familia de Atención Primaria. Centro de Salud de Ofra. La Cuesta. Santa Cruz de Tenerife

Lidia Romero Gómez

Diplomada en Enfermería. Departamento de Farmacología y Pediatría. Facultad de Medicina y Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Málaga. Málaga

Ana María Romero Manzano

Matrona del Hospital Universitario de Canarias. Profesora colaboradora de la E.U. de Enfermería y Fisioterapia. Departamento de Enfermería. E.U. de Enfermería y Fisioterapia. Universidad de La Laguna. Santa Cruz de Tenerife

Isabel Ruiz Moreno

Diplomada en Enfermería. Departamento de Farmacología y Pediatría. Facultad de Medicina y Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Málaga. Málaga

Félix Rupérez Padrón

Diplomado en Enfermería y Doctor por la Universidad de La Laguna. Profesor Titular de Escuela Universitaria. Departamento de Enfermería. E.U. de Enfermería y Fisioterapia. Universidad de La Laguna. Supervisor de Área del Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife

Candelaria del Carmen Sánchez Mateo

Doctora en Farmacia. Profesora Titular de Universidad. Departamento de Medicina Física y Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de La Laguna. Santa Cruz de Tenerife

Balbina Santana Expósito

Diplomada en Enfermería. Experta en Sistemas de Información Sanitaria. Servicio de Calidad y Sistemas de Información de la Dirección General de Programas Asistenciales. Servicio Canario de Salud. Santa Cruz de Tenerife

Beatriz Somoza Hernández

Profesora Adjunta de Farmacología. Departamento de Ciencias Farmacéuticas y de la Alimentación. Facultad de Farmacia. Universidad San Pablo-CEU. Madrid

Marta Suárez González

Licenciada en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Enrique Tévar Afonso

Licenciado en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

M. Luz Villaverde Ruiz

Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Psiquiatría. Colaboradora del Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario de Canarias. Catedrática de Escuela Universitaria. Departamento de Enfermería. E.U. de Enfermería y Fisioterapia. Universidad de La Laguna. Santa Cruz de Tenerife

Prólogo

Cuando una nueva obra ve la luz, siempre se abre un interrogante sobre su posible acierto de publicación o de aceptación por parte de sus futuros lectores, pero, cuando lo hace a través de su tercera edición, ya podemos hablar no sólo de la respuesta afirmativa al interrogante anterior, sino que ya confirmamos, sin temor a equivocarnos, que estamos ante una obra de éxito.

Si ya fue oportuna la idea de su creación, haciendo una valiosa aportación a la literatura existente en el ámbito de la farmacología orientada a la profesión enfermera, es la metodología llevada a cabo para su desarrollo, por su novedoso contenido, a través de unidades didácticas que incluyen *casos clínicos* y *preguntas de autoevaluación* (en la presente edición, en línea), además del diseño que remarca objetivos y puntos importantes, el lenguaje utilizado y la introducción del color desde la edición anterior, lo que llena la obra de atractivo y fácil manejo, consiguiendo operatividad en los resultados de la búsqueda deseada y cumpliendo sobradamente, por tanto, las expectativas de lo que esperamos de un manual de farmacología.

La presente edición llega en un momento estratégico para la enfermería. Además de estar inmersa en la adaptación académica de la convergencia europea, ahora ha de enfrentarse a la implantación de la tan esperada *prescripción enfermera*, a través del desarrollo del Real Decreto 1718/2010 del 17 de diciembre, el cual ha supuesto un logro y un motivo de gran satisfacción para el colectivo. Por tanto, la actual obra no podía haber sido más oportuna en el tiempo y conseguirá, seguro, convertirse en manual de consulta, bastón de apoyo y guía constante en la nueva andadura que comenzamos a desarrollar.

Las autoras vuelven a llevar a cabo el esfuerzo de concreción necesario para adaptarse a la limitación de extensión a la que toda obra debe ajustarse, con una gran labor de recopilación y coordinación de los trabajos desarrollados por tan prestigiosos autores, los cuales se involucran de nuevo de forma profunda en el proyecto, mostrando toda su sabiduría al respecto, y actualizan las materias de forma protocolizada teniendo en cuenta los avances tecnológicos, de investigación y experimentación de una ciencia que precisa una continua evolución.

Enhorabuena a las autoras por haber sido capaces, con gran tesón, empeño, entusiasmo y de forma sencilla, ordenada, amena, ágil, didáctica y clara, de transmitir de forma impresa lo que cada día expresan en las aulas, inmortalizando a través de ese esfuerzo y con grandes dosis de generosidad esta obra, que no sólo seguirá siendo referente de estudiantes y profesionales de la enfermería, sino que amplía horizontes a otras disciplinas de las ciencias de la salud.

Por último, quisiera expresar, deseando así representar al colectivo de enfermería que se beneficiará del conocimiento del contenido de esta obra, mi más profundo agradecimiento y la más sincera felicitación a ambas autoras por darnos herramientas que hacen que nuestra profesión tenga otros impulsos y por colaborar en su prestigio por medio de la valoración social que la *prescripción enfermera* apoyará sin duda. Debo reconocer a las autoras por que, con manuales como este que tiene en las manos, consiguen que se reavive el honor de ser enfermera.

Concepción Rodríguez Valerón
Enfermera de Atención Primaria
Servicio Canario de Salud
Santa Cruz de Tenerife

Prefacio

Las nuevas competencias de enfermería con relación a la prescripción de fármacos y productos sanitarios exigen una base sólida de conocimiento y práctica en materia de farmacología. Los nuevos modelos de educación superior ofrecen esta posibilidad durante la formación académica, para lo cual se hace necesario contar con un buen manual de texto, claro y preciso en sus exposiciones, y de gran utilidad práctica.

La tercera edición del libro *Farmacología en enfermería* pretende ofrecer, tanto a alumnos de grado en formación como a diplomados y/o graduados en enfermería, una herramienta útil para el desempeño de sus funciones asistenciales, de supervisión y/o educación, pero que al mismo tiempo pueda ser de interés para otros profesionales de la salud.

La estructura de este libro conserva un estrecho parecido con la edición anterior, aunque se han suprimido algunos capítulos («Farmacovigilancia», «Farmacoeconomía», «Farmacología de urgencias» y «Drogodependencias») con el fin de adaptarnos a las nuevas necesidades formativas del marco europeo y ajustarnos a la extensión que requiere la editorial. Sin embargo, hemos querido mantener la unidad didáctica «Cumplimiento terapéutico» bajo el nombre de «Adherencia al tratamiento farmacológico», por cuanto implica para el/la enfermero/a detectar pacientes incumplidores y mejorar su cumplimiento/adherencia al tratamiento farmacológico, especialmente en el ámbito de la atención primaria; si bien también resulta útil para el seguimiento de pacientes en unidades especiales de hospitalización (salud mental, pacientes con VIH, oncología de día, etc.) o en domicilio.

Por otro lado, y dado el papel que representa la enfermería en el cuidado de las heridas, y en particular las crónicas, hemos querido incluir en la unidad didáctica «Farmacología tópica» un único capítulo dedicado a este tema con los últimos avances en medicamentos y productos sanitarios para las curas. El resto de capítulos han sido revisados y actualizados por distintos profesionales de la salud que trabajan en las áreas asistencial y/o educativa, y que han intentado transmitirnos todo su saber y experiencia.

Esperamos que muy pronto el Ministerio de Sanidad pueda publicar los listados de fármacos y productos sanitarios que el enfermero podrá prescribir, ya sea de forma autónoma y/o colaboradora. Mientras llega este momento, hemos querido introducir en algunos capítulos aspectos de prescripción farmacológica, sin querer con ellos sobrepasar las limitaciones que pudieran interponerse en el marco legal de sus competencias profesionales, y promovidos siempre por el deseo de mejorar el conocimiento y la práctica enfermera.

Queremos agradecer a la editorial Elsevier que haya seguido confiando en nosotras para la elaboración de una nueva edición que esperamos que sea del interés de todos, y especialmente útil para la práctica clínica y las labores educativas. También destacamos su gran capacidad de innovación, eficacia y cordial coordinación. Asimismo, expresamos nuestra gratitud a todos los colaboradores que han participado por sus valiosas aportaciones y por haber dedicado su tiempo y esfuerzo. A Concepción Rodríguez Valerón por su prólogo, impregnado con grandes dosis de reconocimiento, afecto y fuerza de proyección.

Deseando que esta obra cumpla con las mejores intenciones de todos, quisiéramos finalizar este prefacio con las sabias palabras del científico Albert Einstein (1879-1955): «Nunca consideres el estudio como una obligación, sino como una oportunidad para penetrar en el bello y maravilloso mundo del saber».

Silvia Castells Molina
Margarita Hernández Pérez

Introducción. Farmacología en enfermería.

Prescripción enfermera

J.A. Rodríguez Gómez y M.M. Novo Muñoz

INTRODUCCIÓN

Hasta la entrada en vigor de la Ley 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, los enfermeros preparaban, administraban y *prescribían* algunos medicamentos y productos sanitarios, esto último sin estar reglado, permitido ni expresamente prohibido, es decir, había un vacío legal que ponía continuamente en riesgo a los profesionales enfermeros. Lo que no estaba autorizado explícitamente era la prescripción-indicación-receta escrita a través de un documento específico y reglado.

A partir de 2006, con la publicación de la Ley del Medicamento se explicitó la prohibición de prescripción de las enfermeras. Esto provocó entre los profesionales una inseguridad y desprotección legal en el ámbito laboral, y en el sistema de salud empezó a generar problemas en el normal funcionamiento de la atención sanitaria, obligando a la Administración Pública y a las diferentes organizaciones profesionales a conceptualizar la terminología que rodea a la prescripción enfermera, con la finalidad de aclarar las diferentes situaciones que se podían presentar en relación con el tema y las posibles repercusiones legales que se corría el riesgo de ocasionar. De esta manera comenzó un período de confrontación entre las organizaciones profesionales, sanitarias, políticas y sociales, hasta llegar a la modificación de la ley en 2009, salvando de esta manera los impedimentos legales que se habían ocasionado y conceptualizando la terminología de uso.

Antecedentes legales de la prescripción enfermera

La Ley 29/2006 de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y productos sanitarios generó un problema al prohibir explícitamente la prescripción de medicamentos a los enfermeros en cualquier situación y circunstancia. Esta Ley de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios, en el artículo 77.1 determinó que: «*La receta médica, pública o privada, y la prescripción hospitalaria, son los documentos que aseguran la instauración de un tratamiento con medicamentos por instrucción de un médico o un odontólogo, únicos profesionales con facultad para ordenar la prescripción de medicamentos*».

La realidad es que las enfermeras en España prescriben y han prescrito según *necesidad del paciente* y dependiendo de la urgencia, gravedad y/o necesidad de uso de fármacos o productos, basándose en su práctica profesional y siguiendo protocolos, tradición y competencia.

Hasta ese momento, en España, había una situación de ilegalidad y tolerancia para que los enfermeros utilizaran, indicaran o prescribieran medicamentos en situación urgente y en la aplicación de cuidados de responsabilidad enfermera.

Tradicionalmente, los enfermeros utilizaban y prescribían medicamentos dentro de los criterios de trabajo colaborativo y necesidad de los pacientes, no existiendo ningún

problema en la práctica clínica diaria, salvo el derivado de la situación de ilegalidad y falta de reconocimiento de la competencia y la responsabilidad que tenían los profesionales de la enfermería en España.

Antes de la promulgación de la Ley 29/2006 se puede decir que la competencia enfermera en el tema de la prescripción estaba resuelta con la promulgación de otras normas, como: la Ley 16/2003 de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud; la Ley 44/2003 de 21 de noviembre de Ordenación de las Profesiones Sanitarias, y el Estatuto General de la Profesión de Enfermería.

Estas normas, básicamente, plantean en el Sistema de Salud español unas reglas de juego con diferencias organizativas y competenciales, permitiendo iniciar un cambio de Modelo de Atención Sanitaria en España, absoluta y exclusivamente medicalizado, por otro multidisciplinar, con potenciación de los equipos inter y multidisciplinares, y con intentos de dar centralidad al papel del paciente.

Un grupo de trabajo establecido en el Consejo General de Enfermería de España, para estudiar la prescripción enfermera en las distintas áreas de especialización, y que estaba compuesto por técnicos del Consejo General de Enfermería y representantes de las principales asociaciones de enfermería, establece en un primer análisis, que en el 56,42% de las altas en más de 25 grupos relacionados por el diagnóstico (GDR) y, al menos, en 107 intervenciones enfermeras, los enfermeros actualmente prescriben más de 200 medicamentos y productos sanitarios.

La prescripción en intervenciones enfermeras específicas se registra en 197 intervenciones, el 38,3% del total de éstas.

En definitiva, se prescriben más de 200 medicamentos y productos, y la procedencia de esta prescripción es como resultado de instrucciones escritas, indicaciones médicas y como consecuencia de los usos generales de la profesión.

En conclusión, se da un salto de la ilegalidad a la ilegalidad en la práctica enfermera. En la búsqueda de soluciones, en un proceso de diálogo constante, se modifica, en diciembre de 2009, la Ley del Medicamento en el Congreso de los Diputados.

Prescripción enfermera. Competencia enfermera. Legislación

La Ley 28/2009 de 30 de diciembre, por la que se modifica la Ley 29/2006 de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios, ha dado una nueva redacción al artículo 77.1 de la Ley 29/2006, regulando por primera vez la prescripción enfermera en su «artículo único»:

Uno: «... los enfermeros, de forma autónoma, podrán indicar, usar y autorizar la dispensación de todos aquellos medicamentos no sujetos a prescripción médica y los productos sanitarios, mediante la correspondiente orden de dispensación».

«El Gobierno regulará la indicación, uso y autorización de dispensación de determinados medicamentos sujetos a prescripción médica por los enfermeros, en el marco de los principios de la atención integral de salud y para la continuidad asistencial, mediante la aplicación de protocolos y guías de práctica clínica y asistencial, de elaboración conjunta, acordados con las organizaciones colegiales de médicos y enfermeros y validados por la Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud».

Cuatro: «El Gobierno regulará la indicación, uso y autorización de dispensación de determinados medicamentos sujetos a prescripción médica, por los enfermeros,

en el ámbito de los cuidados tanto generales como especializados y fijará, con la participación de las organizaciones colegiales de enfermeros y de médicos, los criterios generales, requisitos específicos y procedimientos para la acreditación de dichos profesionales, con efectos en todo el territorio del Estado, en las actuaciones previstas en el artículo 77.1».

Recientemente se publicó el Real Decreto 1718/2010 de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación, donde se reglamentó el tipo y uso de la receta y de la orden de dispensación enfermera. Refiere:

En el artículo 1-c: «... los profesionales enfermeros, en el ámbito de sus competencias, y una vez hayan sido facultados individualmente mediante la correspondiente acreditación, contemplada en la disposición adicional duodécima de la referida ley, indican o autorizan, en las condiciones y con los requisitos que reglamentariamente se establezcan, la dispensación de medicamentos y productos sanitarios por un farmacéutico o bajo su supervisión, en las oficinas de farmacia y botiquines dependientes de las mismas o, conforme a lo previsto en la legislación vigente, en otros establecimientos sanitarios, unidades asistenciales o servicios farmacéuticos de estructuras de atención primaria, debidamente autorizados para la dispensación de medicamentos».

Partiendo del concepto de prescripción enfermera que se deriva del *Diccionario de la Lengua Española*, y teniendo en consideración el artículo 77 de la Ley 28/2009 de 30 de diciembre, de modificación de la Ley, se puede definir la prescripción enfermera como: «*Acción y efecto de indicar, usar y autorizar por un enfermero de forma autónoma o colaborativa la dispensación de medicamentos y productos sanitarios mediante la correspondiente orden de dispensación*».

Y todo ello dentro del marco legal por el que faculta al enfermero la Ley 44/2003 de 21 de noviembre, de Ordenación de las Profesiones Sanitarias en su artículo 7.2.a: «*A los enfermeros les corresponde la dirección, evaluación y prestación de los cuidados de enfermería orientados a la promoción, mantenimiento y recuperación de la salud, así como a la prevención de enfermedades y discapacidades*».

Con relación a los estudios de grado en enfermería, en la orden CIN/2134/2008 de 3 de julio, por la que se establecen los requisitos para la verificación de los títulos universitarios oficiales que habiliten para el ejercicio de la profesión de enfermero, en el apartado 3 se establecen como competencias que deben adquirir los estudiantes, entre otras, las de:

- Planificar y prestar cuidados de enfermería dirigidos a las personas, familia o grupos, orientados a los resultados en salud evaluando su impacto, a través de guías de práctica clínica y asistencial, que describen los procesos por los cuales se diagnostica, trata o cuida un problema de salud.
- Conocer y aplicar los fundamentos y principios teóricos y metodológicos de la enfermería.
- Basar las intervenciones de la enfermería en la evidencia científica y en los medios disponibles.
- Realizar los cuidados de enfermería basándose en la atención integral de salud, que supone la cooperación multiprofesional, la integración de los procesos y la continuidad asistencial.

Y dentro de las competencias básicas comunes, entre otras establece:

- Conocer el uso y la indicación de productos sanitarios vinculados a los cuidados de enfermería.
- Conocer los diferentes grupos de fármacos, los principios de su autorización, uso e indicación, y sus mecanismos de acción.
- Utilización de los medicamentos, evaluando los beneficios esperados y los riesgos asociados y/o efectos derivados de su administración y consumo.

Por todo ello se determina que la formación de los futuros enfermeros españoles deberá incluir la adquisición de las competencias que permitan prescribir, tal y como establece la legislación.

Metodología de la prescripción enfermera

La prescripción enfermera responde a un proceso de metodología enfermera. El papel de los enfermeros se centra en la realización de diagnósticos enfermeros y diagnósticos de situación clínica, y en prescribir cuidados basados en esas situaciones diagnosticadas por los enfermeros.

La valoración enfermera permite establecer un diagnóstico enfermero o de situación clínica, que implica la prescripción enfermera que es operativa en indicación de actividades, intervenciones enfermeras (que son los cuidados enfermeros), todo esto se realiza dentro un esquema de trabajo cooperativo, multiprofesional y siguiendo guías de práctica clínica y asistencial.

En enfermería, en la práctica diaria, se utilizan diferentes métodos de valoración, como los patrones funcionales de salud, esquemas de necesidades u otros. Sirvan como ejemplos los siguientes esquemas de valoración:

- Siguiendo patrones de respuesta humana, según dominios, como propuesta de la NANDA:
 - Promoción de la salud.
 - Nutrición.
 - Eliminación.
 - Actividad/reposo.
 - Percepción/cognición.
 - Autopercepción.
 - Rol/relaciones.
 - Sexualidad.
 - Afrontamiento/tolerancia al estrés.
 - Principios vitales.
 - Seguridad/protección.
 - Bienestar.
 - Crecimiento/desarrollo.
- A través de la propuesta de valoración por *patrones funcionales de salud*, de Marjorie Gordon:
 - Patrón 1: Percepción-manejo de la salud.
 - Patrón 2: Nutricional-metabólico.
 - Patrón 3: Eliminación.

- Patrón 4: Actividad-ejercicio.
- Patrón 5: Sueño-descanso.
- Patrón 6: Cognitivo-perceptual.
- Patrón 7: Autopercepción-autoconcepto.
- Patrón 8: Rol-relaciones.
- Patrón 9: Sexualidad-reproducción.
- Patrón 10: Adaptación-tolerancia.
- Patrón 11: Valores-creencias.

Como consecuencia de la valoración se establece el diagnóstico enfermero, definido en 1989 por el Consejo Internacional de Enfermeras como: «*Denominación de la opinión clínica de una enfermera acerca de un fenómeno o aspectos de la salud relevantes para la práctica de enfermería*».

Más tarde, en 1990, la NANDA lo define como: «*Juicio clínico sobre la respuesta de un individuo, familia o comunidad frente a procesos vitales/problemas reales o potenciales. Los diagnósticos enfermeros proporcionan la base para la selección de las intervenciones enfermeras destinadas a lograr los objetivos de los que la enfermera es responsable*».

El concepto de prescripción enfermera se define como: «*Cualquier cuidado directo que la enfermera realiza en beneficio del cliente. Ese cuidado directo incluye los tratamientos iniciados por la enfermera, los iniciados en función del diagnóstico médico y la realización de actividades diarias esenciales para el cliente*», asumiendo de esta manera la definición establecida por Bulechek y McCloskey, 1992.

Para terminar, se justifica sobradamente el proceso enfermero y la faceta de la prescripción como último paso de cuidado. Tal como se expone en la figura 1 se puede ver la secuencia metodológica utilizada por la enfermera desde la valoración hasta la intervención o aplicación de los cuidados enfermeros.

En la legislación española se refuerza la competencia enfermera y el proceso enfermero; así, en la Ley de Cohesión y Calidad, en su artículo 59.1, se definen las guías de práctica clínica como instrumentos de uso de los profesionales de la salud, y se puntualiza que: «*Guías de práctica clínica y guías de práctica asistencial son descripciones de los procesos por los cuales se diagnostica, trata o cuida un problema de salud*».

Por otro lado, se han desarrollado experiencias, como el Proyecto NIPE (Proyecto de Normalización de las Intervenciones para la Práctica Enfermera), realizado en España

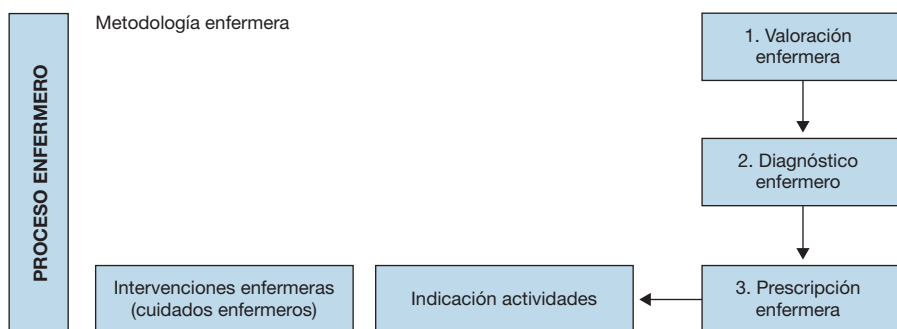


FIGURA 1. Secuencia de la práctica enfermera.

TABLA 1. Ejemplos de prescripciones enfermeras en intervenciones aplicadas a diferentes problemas de salud

Situación/problema	Diagnóstico enfermero	Intervención enfermera	Medicamento y/o producto
Oxigenación por defecto	00033 Deterioro de la respiración espontánea	3180 Manejo de las vías aéreas artificiales	Cánulas oxígeno
Retención urinaria	00023 Retención urinaria	0620 Cuidados en la retención urinaria	Sonda vesical Lubricante urológico
Ostomía	00014 Incontinencia fecal	0480 Cuidados de la ostomía	Bolsas ostomías Accesorios colectores
Déficit nutricional	00002 Desequilibrio nutricional por defecto	1200 Administración de nutrición parenteral total	Sueroterapia Alimentación parenteral

en 1999 por el Consejo General de Enfermería y el Ministerio de Sanidad y Consumo, y financiado por el Instituto Carlos III, donde se describen intervenciones enfermeras con actividades de prescripción en muchos de los GDR estudiados. Esta situación también se recoge en proyectos publicados por diferentes servicios de salud de las comunidades autónomas, como Andalucía, Cataluña, Canarias, etc., donde se relacionan prescripciones de intervenciones/actividades incluidas en diferentes guías y protocolos de cuidados enfermeros.

Los ejemplos de prescripción enfermera en España son múltiples, y en la tabla 1 se puede ver una muestra de ello.

Otro aspecto que justifica sobradamente la prescripción enfermera en este nuevo sistema de salud con equipos multidisciplinares tiene relación con el llamado *proceso de atención integral de salud*, donde se definen diferentes elementos.

Así, el *equipo de profesionales* es la unidad básica en la que se estructuran de forma uni o multiprofesional e interdisciplinar los profesionales y demás componentes de las organizaciones asistenciales, para realizar efectiva y eficientemente los servicios que les son requeridos.

Cuando una actuación sanitaria se cumpla por un equipo de profesionales, se articulará de forma jerarquizada o colegiada, atendiendo a los criterios de conocimientos y competencias, y en su caso al de la titulación, de los profesionales que integran el equipo, en función de la actividad concreta a desarrollar, de la confianza y conocimiento recíproco, de las capacidades de sus miembros, y de los principios de accesibilidad y continuidad asistencial de las personas atendidas.

Dentro de un equipo de profesionales será posible la delegación de actuaciones, siempre y cuando estén previamente establecidas dentro del equipo las condiciones conforme a las cuales dicha delegación o distribución de actuaciones pueda producirse. Condición necesaria para la delegación o distribución del trabajo es la capacidad para realizarlo por parte de quien recibe la delegación, capacidad que deberá ser objetivable, siempre que fuere posible, con la oportuna acreditación.

En resumen, en España se les reconoce la capacidad prescriptora a los enfermeros acreditados con competencias para prescribir de forma autónoma y siguiendo guías y

protocolos, según se establezca, con consenso profesional y acuerdo del Ministerio de Sanidad.

La normativa ya ha reglamentado las características de las recetas y de las órdenes de dispensación, y en el momento actual se está desarrollando el proceso de implantación progresiva de las transformaciones organizativas que den eficiencia a la prescripción enfermera. Hay que continuar avanzando en el diseño y reglamentación de la prescripción especialista diferenciándola de la generalista, y en los mecanismos que garanticen calidad en la prescripción, de forma que se mejoren continuamente los niveles de seguridad en la atención a los pacientes, principal eje de trabajo de los profesionales.

En este proceso, las enfermeras contribuyen a mejorar el acceso y la equidad en el Sistema de Salud Español, en beneficio de los pacientes, garantizando la seguridad y calidad de los procesos, con mecanismos de acreditación a través de la formación.

BIBLIOGRAFÍA

- Bulechek GM, Mccloskey JC. Defining and validating nursing interventions. *Nurs Clin North Am.* 1992;27:289-99.
- Consejo General de Enfermería Estudio sobre prescripción enfermera en España. Resultados 1.ª fase. Madrid: Consejo General de Enfermería; 2006.
- Consejo General de Enfermería Proyecto NIPE: Resultado del Estudio de 100 GDR. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
- Gordon M. Manual de diagnósticos de enfermería. 11.ª ed. Madrid: Mosby; 2007.
- Ley 16/2003, de 28 de Mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud. BOE n.º 128, de 29 de mayo de 2003.
- Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE n.º 306, de 22 de diciembre de 1990.
- Ley 28/2009, de 30 de Diciembre, de Modificación de la Ley 29/2006, de 26 de Julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. BOE n.º 315, de 31 de diciembre de 2009.
- Ley 29/2006, de 26 de Julio, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios. BOE n.º 176: 28122-65, de 27 de julio de 2006.
- Ley 44/2003, de 21 de Noviembre, de Ordenación de las Profesiones Sanitarias. BOE n.º 289: 41442-58, de 22 de noviembre de 2003.
- Listado de Medicamentos y productos sanitarios prescritos por las enfermeras en 2007: Madrid, Consejo General de Enfermería; 2007.
- Marco Referencial para la prescripción Enfermera. Madrid: Consejo General de Enfermería; 2006.
- NANDA Diagnósticos enfermeros. Definiciones y clasificación. 2009-2011. Barcelona: Elsevier España, S.A.; 2010.
- Orden CIN/2134/2008, de 3 de julio, por la que se establecen los requisitos para la verificación de los títulos universitarios oficiales que habiliten para el ejercicio de la profesión de Enfermero. BOE n.º 174, de 19 de julio de 2008.
- Real Decreto 1231/2001, de 8 de noviembre, por el que se aprueban los Estatutos generales de la Organización Colegial de Enfermería de España, del Consejo General y de Ordenación de la actividad profesional de enfermería. BOE n.º 269: 40986-40999, de 9 de noviembre de 2001.
- Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre Receta Médica y Órdenes de Dispensación. BOE n.º 17, de 20 de enero de 2011.

1

CONCEPTOS GENERALES: formas farmacéuticas y administración de fármacos

A.M. Perdomo Hernández y J.A. de la Rubia de la Rubia

OBJETIVOS

- Definir el vocabulario específico.
- Conocer las diferentes formas farmacéuticas.
- Diferenciar las distintas vías de administración de los fármacos.
- Preparar y administrar, correctamente, los diferentes fármacos, con la metodología propia de enfermería.
- Enseñar al usuario la correcta administración de los medicamentos.

CONCEPTOS GENERALES

Concepto de fármaco

Son sustancias cuya administración puede modificar alguna función de los seres vivos. Cuando estas sustancias se utilizan con fines terapéuticos se denominan *medicamentos*.

Nomenclatura de los medicamentos

Para simplificar el nombre de su fórmula química, a los medicamentos se les suele asignar un nombre más corto, aceptado en el ámbito internacional, que se conoce con las siglas DCI (Denominación Común Internacional). Además de la DCI, la mayoría de los laboratorios farmacéuticos registra sus fármacos con un *nombre comercial* (®). Fármacos con el mismo principio activo (la misma DCI), fabricados por laboratorios diferentes, tendrán nombres comerciales diferentes y se pueden utilizar de forma indistinta si contienen la misma dosis e igual forma de presentación.

FORMAS FARMACÉUTICAS

Los fármacos se elaboran en diferentes presentaciones para permitir su correcta administración. Estas presentaciones o formatos se denominan formas farmacéuticas y facilitan el suministro de los medicamentos al organismo por las diferentes vías de administración.

Sólidos

Comprimidos. Se fabrican mediante compresión del principio activo, que está en forma de polvo. Puede ranurarse para facilitar la administración de dosis más pequeñas y fabricarse con una cubierta entérica (para evitar la

degradación por los jugos gástricos o el efecto irritante del fármaco en la mucosa) o con liberación retardada (ceden lentamente el principio activo). También se dispone de comprimidos desleíbles, masticables y efervescentes.

Grageas. Son comprimidos que están envueltos con una capa, habitualmente de sacarosa. Se utilizan para enmascarar el mal sabor de algunos medicamentos o como cubierta entérica para que el fármaco se libere en el intestino delgado.

Cápsulas. Se trata de cubiertas sólidas de gelatina soluble que sirven para envasar un medicamento de sabor desagradable, facilitar su deglución o para dotarlo de una cubierta entérica.

Sobres. Presentación de un fármaco en forma de polvo, por lo general sólido, finamente dividido, protegido de la luz y de la humedad.

Soluciones

Son mezclas homogéneas en las que un sólido o un líquido está disuelto en otro líquido. Pueden ser soluciones acuosas o no acuosas (oleosas, etc.). Se consideran soluciones los jarabes, las gotas o el contenido de las ampollas.

Jarabe. Solución concentrada de azúcares en agua. Se suele utilizar en caso de medicamentos con sabor desagradable.

Gotas. Solución de un medicamento preparado para administrar en pequeñas cantidades, principalmente en las mucosas.

Ampolla. Recipiente estéril de vidrio o plástico que habitualmente contiene una dosis de una solución para administrar por vía parenteral.

Vial. Recipiente estéril que contiene un fármaco, habitualmente en forma de polvo seco liofilizado. Para su administración se debe preparar en solución con un líquido.

Suspensiones

Se trata de un sólido, finamente dividido, que se dispersa en otro sólido, un líquido o un gas. Se consideran suspensiones las lociones, los geles, las pomadas o pastas y los supositorios.

Loción. Es una suspensión en forma líquida de aplicación externa.

Gel. Suspensión de pequeñas partículas inorgánicas en un líquido (en reposo pueden quedar en estado semisólido y se vuelven líquidos al agitarlos) o de grandes moléculas entrelazadas en un medio líquido (en este caso son semisólidos).

Pomada. Suspensión en la que los medicamentos se mezclan con una base de vaselina, lanolina u otras sustancias grasas.

Pasta. Suspensión espesa y concentrada de polvos absorbentes dispersos en vaselina. Tras la aplicación, cuando se secan, se vuelven rígidas.

Supositorio. Preparado sólido, habitualmente en una base de crema de cacao o gelatina. Se utilizan para la administración de medicación por vía rectal. Por vía vaginal se administran en forma de óvulos.

Emulsión

Es un sistema en el que un líquido está disperso sin diluirse, como pequeñas gotitas, en otro líquido. La viscosidad aumenta añadiendo sustancias emulsificantes. En este grupo se encuentran las *cremas*, que se definen como emulsiones líquidas viscosas o semisólidas de aceite en agua o de agua en aceite.

Formas especiales

Hay muchas formas especiales, las que se utilizan con mayor frecuencia son las que se citan a continuación:

Cartuchos presurizados. Envases metálicos en los que se encuentra el medicamento en forma líquida junto a un gas propelente, para ser administrado por vía respiratoria.

Dispositivos de polvo seco. Envases diseñados para permitir inhalar el medicamento sin utilizar gases propelentes.

Jeringas precargadas. La dosis habitual del medicamento se encuentra precargada en una jeringa de un solo uso.

Parches. Dispositivos en forma de láminas, con adhesivo, que contienen un medicamento y que se aplican como un apósito plano adherido sobre la piel.

Nebulizadores. Envases, con o sin gas propelente, en los que se encuentra un medicamento en forma líquida o semisólida para ser administrado por vía tópica o mucosa mediante pulverización.

ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS

La preparación y administración de medicamentos es una tarea delegada por el médico, que realiza el profesional de enfermería. Debe realizarse de forma precisa y cumpliendo unas normas básicas comunes para asegurar una correcta administración. Estas normas básicas son:

1. Sin una orden médica no se permite administrar medicamentos.
2. Compruebe que las «cinco reglas» (nombre del paciente, nombre del fármaco, dosis, vía y pauta) concuerden con la prescripción dada por el médico.
3. Se deben guardar las medidas de asepsia básicas.
4. La medicación se debe administrar inmediatamente después de haberse preparado, y lo debe hacer la misma persona.

5. Asegúrese de que el usuario recibe la medicación.
6. Informe al usuario de lo que se va a realizar.
7. Realice los pasos del proceso de atención de enfermería en todo momento: valorar los datos que puedan influir en la administración de la medicación, detectar problemas y plantearlos en forma de diagnósticos de enfermería, determinar objetivos, y ejecutar y evaluar la administración de los medicamentos.
8. Además, el personal de enfermería debe conocer la acción del fármaco, sus formas correctas de administración y dosis de seguridad, y ha de controlar su efectividad, sus efectos secundarios y las respuestas adversas al fármaco.

Vías de administración de los medicamentos

La vía de administración es el lugar o la zona por donde el medicamento entra en el organismo. Existen distintas vías para la administración de un medicamento, y quien determina cuál es la más adecuada es el médico. Para su elección influyen distintos factores, como son: situación física-mental del usuario, edad, efectos esperados y propiedades físico-químicas del fármaco.

Vía enteral

Los fármacos administrados por vía enteral discurren por el tracto gastrointestinal hasta alcanzar el torrente sanguíneo y/o eliminarse.

Durante el *proceso de atención de enfermería* debe tenerse en cuenta:

Valoración (V). Valore contraindicaciones, antecedentes, conocimientos del paciente, correcta colocación de la sonda nasogástrica (si la tuviere), posibilidad de automeedicarse, estado del paciente, predisposición familiar, etc.

Diagnóstico (D). Los más habituales que pueden plantearse son: deterioro de la deglución, mantenimiento inefectivo de la salud, incumplimiento del tratamiento, déficit del autocuidado (alimentación y desequilibrio nutricional), deterioro de la movilidad física, dolor agudo y dolor crónico.

Objetivos (O). Se plantearán según los diagnósticos que presente el paciente.

Ejecución (E). Pauta común en la preparación y administración de la medicación: lávese las manos, compruebe las cinco reglas, compruebe si se debe tomar antes, durante o después de las comidas, calcule la dosis e informe al paciente.

Vía oral

1. Preparación de la medicación:
 - a) Deposite el medicamento en su recipiente sin tocarlo (si es líquido, el recipiente, previamente lavado, debe de estar a la altura de los ojos; llene hasta el nivel marcado).

- b) Fraccione la medicación, si está permitido, para obtener la dosis prescrita o tritúrela para que pueda ser tomada por el paciente.
 - c) Si el paciente tiene colocada una sonda nasogástrica, triture y diluya la medicación en 10-15 ml de agua, sólo en las formas farmacéuticas permitidas, nunca en las de liberación sostenida y de cubierta entérica; las cápsulas gelatinosas o blandas no se deben abrir. En estos casos se recomiendan formas líquidas.
2. Administración de la medicación:
 - a) Deposite el recipiente en las manos del paciente, si lo permite su estado. Indíquele que beba un poco de agua, que coloque la medicación en la parte posterior de la lengua y que vuelva a beber un poco de agua. El paciente tragará el medicamento sin bascular la cabeza hacia atrás.
 - b) Si el paciente no puede tomarlo por sí solo, podemos ayudarlo administrando la medicación con jeringa. Evite introducir el medicamento con presión o hacia la orofaringe. Permanezca con el paciente hasta que tome la medicación.
 - c) Si el paciente tiene una sonda nasogástrica, se debe lavar la sonda con 20-30 ml de agua antes y después de administrar la medicación.
3. Durante la *evaluación* debe valorarse la respuesta del paciente a los 15-30 min de la toma.

Vía bucolingual

Se puede administrar de dos formas: sublingual y bucal, debiéndose seguir los pasos de preparación y administración para la vía oral. En la forma sublingual se coloca la medicación debajo de la lengua (si el paciente no tiene incapacidad o inconsciencia) y se facilita su absorción removiendo la medicación con frecuencia, mientras que en la forma bucal se colocará el comprimido entre la encía y la mejilla, pudiendo movilizarlo para su mejor dilución. Durante el proceso de *evaluación* debe valorarse la respuesta del usuario a los 10 min de la toma.

Vía rectal

1. Preparación de la medicación, que dependerá del tipo de medicamento:
 - a) Supositorio: manténgalo en nevera o bajo un chorro de agua fría antes de extraerlo del envoltorio, para darle consistencia.
 - b) Pomadas o enemas: recubra con lubricante hidrosoluble el aplicador.
2. Administración de la medicación:
 - a) Coloque al paciente en decúbito lateral izquierdo, o en posición de Sims izquierda.
 - b) Separe las nalgas e indique al paciente que respire hondo e introduzca el supositorio o el aplicador hasta sobrepasar el esfínter anal interno, aproximadamente 2-3 cm hacia el interior, en dirección al ombligo.

3. Durante la evaluación deben valorarse los resultados entre los 5 y los 30 min siguientes, según el medicamento.

Vía parenteral

Es aquella en la que es necesario atravesar la piel para administrar la medicación y que pase, así, al torrente sanguíneo directamente o a través de los diferentes tejidos donde se administra.

En el desarrollo del *proceso de atención de enfermería* los pasos comunes son:

Valoración (V). Valore las contraindicaciones, los posibles efectos secundarios, que la zona donde se practicará la punción esté libre de manchas, durezas o vello y pánículo adiposo, y los conocimientos del paciente sobre la medicación.

Diagnósticos (D). Ansiedad, temor, dolor agudo, riesgo de deterioro de la integridad cutánea, riesgo de lesión y riesgo de infección.

Objetivos (O). Se plantearán según los diagnósticos que presente el paciente.

Ejecución (E). Preparación de la medicación y administración de ésta.

1. Preparación de la medicación:
 - a) Lavarse las manos, ponerse guantes, comprobar las cinco reglas y calcular la dosis prescrita.
 - b) Cargar la medicación con una aguja distinta a la que se va a utilizar para inyectar.
 - c) Si es una ampolla, golpee suave y rápidamente el extremo superior con el dedo para que se acumule todo el líquido en la cámara inferior de la ampolla. Sujete con una gasa el cuello de la ampolla, previamente ranurado, y rómpalo con firmeza. Coja la ampolla, introduzca la jeringa con la aguja de carga hasta el fondo de la ampolla y aspire con suave tracción del émbolo.
 - d) Si es un vial, limpie el sello de goma con antiséptico. Tire del émbolo hacia afuera tantos centímetros cúbicos como medicación se quiera cargar (no se realizará al preparar citostáticos). Inserte la aguja de carga en el sello de goma del vial e inyecte el aire aspirado. Invierta el vial y aspire, suavemente, la medicación (la presión positiva inyectada en el vial empujará el líquido hacia la jeringa). El bisel de la aguja debe permanecer, en todo momento, bajo el nivel del líquido.
 - e) Evite aspirar aire de los recipientes.
 - f) Deseche la medicación que se haya cargado en exceso. Asegúrese de que no quedan burbujas.
 - g) No agite energicamente la medicación para reconstituirla una vez hecha la mezcla, sólo frote el vial entre las manos o caliéntelo con agua templada.

- h) Deseche el material utilizado en un contenedor especial y cambie de aguja según la zona donde se vaya a practicar la inyección.
 - i) No está demostrado que se produzca «efecto tapón» cargando 0,1 ml de aire en la jeringa e inyectándolo juntamente con la medicación, salvo que el paciente esté en posición horizontal y se inyecte en un ángulo de 90°.
2. Administración de la medicación:
 - a) Lávese las manos y colóquese los guantes, compruebe las cinco reglas e informe al paciente.
 - b) Localice la zona de punción y desinfecte la piel con un movimiento espiral. No frote ni utilice desinfectantes coloreados.

Vía intradérmica

Se debe administrar el medicamento en el espesor de la piel. Se suele utilizar para fines diagnósticos, para realizar pruebas inmunológicas.

1. Preparación de la medicación:
 - a) Cargue la medicación en una jeringa milimetrada de 1 cc o ml.
 - b) Utilice una aguja intradérmica de 16 mm de longitud/calibre 25 G (0,5 mm).
2. Administración de la medicación:
 - a) Zona de punción: las más adecuadas son: el antebrazo, en su cara interna (cuatro dedos por encima de la mano y cuatro dedos por debajo de la flexura del codo); la parte superior del tórax derecho e izquierdo, por debajo de la clavícula; la parte superior de la espalda, a la altura de las escápulas, y por último, la parte superior del brazo, en la zona posterior.
 - b) Estire la piel, coloque la jeringa de forma que la aguja quede paralela a la superficie cutánea y con el bisel hacia arriba.
 - c) Inserte la aguja con un ángulo máximo de inclinación entre 15 y 20°.
 - d) Avance unos 3 mm entre la epidermis y la dermis, siendo visible el bisel en todo momento.
 - e) Inyecte lentamente (se encuentra cierta resistencia) y aparecerá una pápula de unos 6 mm aproximadamente, de color más claro que la piel.
 - f) Retire la aguja, aplique una gasa, suavemente, sin presionar ni masajear.
3. Durante la *evaluación* debe valorar la reacción del paciente y la zona inyectada, marcando la zona puncionada con un círculo a 3 cm del punto de punción, si fuera necesario.

Vía subcutánea

La medicación se debe administrar bajo la dermis. Su acción se puede percibir a partir de los 30 min, por lo que se utiliza para administrar medicamentos de absorción lenta. No debe administrarse en caso de *shock*, enfer-

medad cutánea, edema, adiposidad o poca vascularización de la zona.

1. Preparación de la medicación:
 - a) Utilice una aguja de 16 a 22 mm/calibre 24-27 G (0,5-0,6 mm.).
 - b) Utilice una jeringa de 1-2 ml.
 - c) Si la medicación está preparada en una jeringa precargada, no purgue la burbuja de aire.
2. Administración de la medicación:
 - a) Localice la zona de punción. Asegúrese de que en la zona elegida puede formar un pliegue de unos 2,5 cm al pellizcarla. Estas zonas son: la superficie externa de brazos y muslos, la parte inferior del abdomen (especial para heparinas) y la porción superior de la espalda.
 - b) Coloque la aguja formando un ángulo de 45° con la piel en la base del pellizco (90° si la punción es en el abdomen), inserte la aguja y suelte el pellizco.
 - c) Compruebe que no refluya sangre (jamás si se va a inyectar heparina). Si es así, retire la aguja y vuelva a comenzar.
 - d) Si no refluye sangre, inyecte lentamente la medicación, incluida la burbuja de 0,1 ml de aire, en la administración de heparina en abdomen.
 - e) Retire la aguja y aplique una suave presión en la zona con una gasa. No frote ni masajee.
3. Durante la *evaluación* debe valorarse la zona durante la administración y a los 15-30 min.

Vía intramuscular

La medicación se debe administrar en el tejido muscular. Según la solución administrada, se absorberá en 10-30 min.

1. Preparación de la medicación:
 - a) Utilice una aguja de 25 a 40 mm/21-23 G (0,7-0,8 mm).
 - b) Utilice una jeringa de 2-5 ml.
2. Administración de la medicación:
 - a) Hay que tener en cuenta la zona de punción, ya que según el músculo elegido se tolerará hasta 4-5 ml de medicamento. Así tenemos:
 - Área dorsoglútea: se aplica el inyectable en el cuadrante superior externo del glúteo. Para localizarlo se traza una línea que vaya desde el trocánter mayor a la cresta ilíaca posterosuperior. La zona superior externa es la adecuada para la punción, ya que así evitamos lesionar el nervio ciático. Admite hasta 5 ml (sólo en adultos). El paciente se colocará en decúbito prono o lateral, o de pie.
 - Área ventroglútea: se localiza la zona colocando la palma de la mano sobre el trocánter mayor, orientando el pulgar y el índice hacia la ingle y el resto de los dedos hacia la cintura. El triángulo formado entre el índice y el dedo

medio es la zona donde se va a practicar la punción. Admite hasta 4 ml (adultos y niños mayores de 7 meses). El paciente se colocará en decúbito lateral o de pie.

- Área del vasto externo y recto femoral: se localiza en la cara lateral externa (vasto externo) o en la cara anterior (recto femoral) del muslo, cuatro dedos por debajo del ligamento inguinal y cuatro dedos por encima de la rótula, en el tercio medio. Admite hasta 4 ml. El paciente se colocará en decúbito supino, con la pierna en ligera flexión.
 - Área deltoidea: se localiza en la parte superior del brazo, a unos tres dedos por debajo del acromio. Admite hasta 2 ml. El paciente se colocará sentado, de pie o en decúbito supino.
- b) Estimule la zona dando unos golpecitos suaves. Se limpia la zona en un área de 5-7 cm de diámetro alrededor del punto de punción.
 - c) En la *técnica convencional* deberán tenerse en cuenta los siguientes aspectos:
 - Estirar la piel y, con un movimiento rápido y firme, insertar totalmente la aguja-jeringa en dirección perpendicular a la piel en 90°.
 - Confirmar la ubicación de la aguja, aspirando suavemente. Si refluye sangre se debe cambiar de plano, y si no refluye sangre inyecte lentamente la medicación.
 - Una vez administrada la medicación, retirar la aguja con un movimiento rápido y aplicar un ligero masaje (contraindicado si el fármaco es irritante o de absorción lenta).
 - d) En la *técnica «en Z»*, que se realizará para evitar el tatuaje en la piel que pueden provocar determinados fármacos administrados por vía intramuscular (p. ej., el hierro). Deberán tenerse en cuenta los siguientes aspectos:
 - Con una mano, desplazar lateralmente la piel en relación con el punto de inserción.
 - Con la otra mano, proceder de igual forma que con la técnica convencional.
 - Una vez termine de inyectar el medicamento, espere 10 s antes de retirar la aguja, manteniendo el desplazamiento.
 - Suelte la piel y retire la aguja. No masajee, sólo aplique una ligera presión.

Vía intravenosa

Hay tres sistemas para realizarlo: directo o en bolo, perfusión en goteo continuo y perfusión en goteo intermitente.

1. Preparación de la medicación:
 - a) Prepare el material de punción adecuado (catéter venoso central, catéter periférico, palomilla, etc.), la jeringa o sistema de suero, el compresor, antiséptico, gasas y apósito, si se precisa.

- b) Para preparar la fluidoterapia: limpie con anti-séptico el tapón del frasco de la solución que se va a infundir, inserte el sistema (macro o microgotero) con la llave de paso cerrada, rellene la cámara de control de goteo aproximadamente hasta la mitad y, por último, abra la llave de paso para purgar el sistema de infusión.
2. Administración de la medicación:
- a) Respecto a la zona de punción, hay que plantearse distintos factores: duración del tratamiento, solución que se va a infundir, tamaño de la aguja, tipo de vena, edad del paciente y estado concien-cia. Las zonas de punción más habituales son:
- Miembros superiores: vena dorsal y vena cefálica, en el dorso de la mano; vena cefálica y porción inferior de la vena antebraquial media, en el antebrazo; vena basílica, cefálica y medianas basílica y cefálica, en la fosa antecubital, y vena basílica, en el brazo.
 - Miembros inferiores: vena femoral y safena, en el muslo (procedimiento realizado por el facultativo y en casos excepcionales).
 - Cefálica: red venosa cefálica (utilizada en lactantes).
- b) Una vez elegida la zona y colocado el usuario, se aplica un torniquete a 4-8 cm por encima de la zona en la que se va a practicar la punción (sólo en los miembros) y se limpia la zona en un área de 5-7 cm de diámetro alrededor del punto de punción.
- c) Colóquese guantes estériles.
- d) Inmovilice la vena dilatada con el pulgar, tirando de la piel hacia abajo.
- e) Oriente la aguja o el catéter en dirección al flujo sanguíneo, con 45° de inclinación sobre la piel y con el bisel hacia arriba.
- f) Existen dos técnicas de punción: atravesar la piel sobre la vena a puncionar y practicar una punción a 0,3-0,5 cm de la vena elegida.
- g) Indique al paciente que respire profundamente y realice la punción con movimiento seguro.
- h) Reduzca el ángulo de inserción hasta que la aguja esté casi paralela a la superficie cutánea y diríjala hacia la vena elegida. Se notará algo de resistencia en el tejido subcutáneo y una resistencia mayor al atravesar la vena. Púncionela suave pero firmemente.
- i) Observe si refluye sangre, si es así, avance hasta que el catéter o la aguja estén situados en el interior de la vena y retire el torniquete.
- j) Si se está realizando una cateterización venosa, cuando se observe el reflujo de sangre, retire el mandril 0,5 cm y/o siga avanzando el catéter de plástico hasta introducirlo totalmente en la vena. Retire, entonces, totalmente el mandril y conecte el sistema de infusión, previamente purgado.
- k) Según el sistema de administración, el medicamento se inyectará bien directamente, con la precaución de llevar un ritmo de 1 ml/min o el reco-mendado específicamente para el fármaco, o bien con perfusión intermitente o continua, fijándose para ello el catéter para evitar la salida accidental.
- l) Una vez inyectada la medicación, retire la aguja presionando el punto de punción durante 5 min.
- m) Si la administración es intermitente es aconsejable mantener la vía intravenosa permeable. Para ello coloque el tapón específico y lave el catéter. Hay dos métodos posibles. Para el primero, con suero fisiológico, lave el catéter con 1-2 ml de suero fisiológico; y para el segundo, con heparina, lave el catéter con 1-2 ml de suero fisiológico con heparina, a una concentración de 10-100 UI/ml, según indicación del facultativo.
3. Durante el proceso de *evaluación* deberá valorarse:
- a) Respuesta inmediata del paciente.
- b) Zona de punción durante la administración del medicamento: hinchazón brusca, dolor, enrojecimiento, frialdad y/o palidez.
- c) Posibles complicaciones: extravasación, flebitis, infección en la zona, signos de sobrecarga circulatoria.
- d) Monitorización y vigilancia específica al administrar determinada medicación, como por ejemplo fármacos antiarrítmicos, vasopresores, etc.
- e) Ritmo de goteo prescrito (ml/h o gotas/min).

Vía intrarraquídea

Consiste en practicar una punción lumbar (entre L4 y L5) el espacio epidural o el espacio subaracnoideo. Es aséptica y es imprescindible una correcta posición del paciente. La realiza el médico y se utiliza para anestesia raquídea, administración de antibióticos, corticoides, etc.

Vía intralingual

Consiste en realizar una punción en el músculo geniogloso de la lengua, en la línea de Nardi. Se utiliza en casos de *shock* anafiláctico, cuando no es posible canalizar una vía venosa, aunque está prácticamente en desuso. Es realizada por el médico, aunque en caso de urgencia la enfermera también podría hacerlo.

Vía intraarterial

Se utiliza para administrar contrastes radiológicos y/o quimioterapia antineoplásica regional.

Vía intraarticular

Se inyecta en la cavidad sinovial de una articulación. La realiza el médico.

Vía respiratoria

Los fármacos administrados por vía respiratoria son absorbidos en la mucosa nasal, senos, mucosa faríngea y

alveolar, según la finalidad del medicamento utilizado. Puede ser utilizada como vía de administración de urgencia a través de la intubación orotraqueal. Las principales ventajas de su utilización son su rápido efecto y la posibilidad de que sea el paciente quien maneje la administración. Su inconveniente más importante es que, en muchos casos, requiere entrenamiento y cierta destreza para su correcta realización.

Los pasos habituales en el desarrollo del *proceso de atención de enfermería* son los siguientes:

Valoración (V). Contraindicaciones, antecedentes, conocimientos, capacidad de comprensión y habilidad para utilizar correctamente los medicamentos, y vigilar el estado de las vías respiratorias.

Diagnósticos (D). Riesgo de lesión, mantenimiento inefectivo de la salud, deterioro de la mucosa oral, manejo inefectivo del régimen terapéutico, trastorno de los procesos del pensamiento, trastorno de la percepción sensorial (táctil y visual) y deterioro de la movilidad física.

Objetivos (O). Dependen de los diagnósticos de enfermería que presente el paciente.

Ejecución (E). Se seguirán las pautas comentadas en las vías de administración anteriormente descritas para la preparación y administración de la medicación.

Inhalación

El fármaco entra en la vía respiratoria por la boca y los bronquios y se absorbe a nivel alveolar. Aunque su acción es local, al pasar parte al torrente sanguíneo, pueden producir efectos sistémicos no deseables.

1. Preparación de la medicación:
 - a) Prepare el inhalador, el frasco presurizado, el dispositivo de polvo seco y/o el dispositivo espaciador.
 - b) Agite el frasco para homogeneizar la medicación, si fuera necesario.
 - c) Coloque al paciente incorporado o en posición semiFowler
2. Administración la medicación:
 - a) En caso de utilizar un inhalador presurizado:
 - Sujetar el inhalador, invertido hacia abajo, con el pulgar en el extremo bucal y el índice en el extremo superior del frasco presurizado.
 - Realizar una inspiración prolongada y espirar.
 - Introducir la boquilla del inhalador en la boca, sujetándola con los dientes, cerrar los labios alrededor de ella e inspirar lenta y profundamente por la boca.
 - En mitad de la inspiración, presionar el frasco con el dedo índice y continuar inspirando, manteniendo la inspiración durante 10 s y, posteriormente, espirar lentamente con los labios fruncidos.
 - b) Advierta al usuario de que debe esperar 2-5 min entre inhalación e inhalación.

c) Indíquelo al paciente que, posteriormente, se enjuague la boca.

d) En caso de utilizar un dispositivo de polvo seco deberá realizar los mismos pasos, pero cargará la dosis que se vaya a utilizar y aspirará directamente de la boquilla.

3. Durante el proceso de *evaluación*:

a) Valore si el paciente ha realizado correctamente los pasos para automedicarse.

b) Valore la frecuencia respiratoria y cardíaca, y ausculte campos pulmonares a los 5-10 min de la administración de la dosis y, si aparecen alteraciones cardíacas, monitorice al usuario y comuníquelo al médico si se encuentra en un centro hospitalario.

Instilación

Se administra el medicamento por la boca o por la nariz en forma de gotas o nebulizador. Su efecto se produce sobre la mucosa nasal o en los senos y una parte ínfima pasa al torrente sanguíneo.

1. Preparación de la medicación: coja el pulverizador o el cuentagotas, que se cargará oprimiendo la perilla superior para que aspire la dosis que se vaya a administrar.
2. Administración de la medicación:
 - a) Coloque al paciente en la posición adecuada, según donde se quiera que el medicamento haga su efecto. Así, tenemos:
 - Nasal: posición semiFowler, con la cabeza apoyada y la nariz limpia.
 - Senos maxilares y frontales: decúbito supino con la cabeza en hiperextensión, colocando la cabeza por fuera del borde de la cama (posición de Parkinson); la cabeza se girará hacia la derecha o la izquierda, según el seno donde se vaya a administrar la medicación.
 - Senos etmoidales y esfenoidales: decúbito supino, con la cabeza en hiperextensión, por encima del borde de la cama (posición de Proetz).
 - Faringe posterior: posición de Fowler, con la cabeza inclinada hacia atrás.
 - b) Indique al paciente que respire por la boca. Dirija el cuentagotas o pulverizador hacia la zona prevista, siempre en posición vertical y dirigiendo la instilación hacia las paredes laterales de la cavidad.
 - c) Evite que el aplicador del cuentagotas entre en contacto con la mucosa nasal.
 - d) Solicite al paciente que permanezca en la misma posición, con la cabeza apoyada, durante 5 min.
 - e) Si el paciente aspira la medicación, incorpórelo e indíquelo que tosa y la elimine.
3. Durante el proceso de *evaluación*, valore la respuesta a los 15-30 min y la posibilidad de automedicación.

Vía endotraqueal

En la reanimación cardiopulmonar, si no se dispone de una vía intravenosa, algunos medicamentos pueden administrarse por vía endotraqueal al realizar la reanimación cardiopulmonar (adrenalina, atropina, naloxona, lidocaína, etc.). Consiste en administrar por el tubo endotraqueal dosis tres veces superiores a la dosis intravenosa, diluyéndola en al menos 10 ml de agua estéril. Deben realizarse varias insuflaciones con la bolsa de reanimación, para distribuir el fármaco y facilitar su absorción.

Vía tópica

Los fármacos administrados por vía tópica son los que actúan y se absorben por la piel y mucosas (óticas, oculares, etc.), produciendo efectos locales y sistémicos.

En el desarrollo del *proceso de atención de enfermería*, los pasos comunes son:

Valoración (V). Contraindicaciones, conocimientos, antecedentes, estado de la piel y mucosas y posibilidad de automedicación.

Diagnósticos (D). Riesgo de deterioro de la integridad cutánea, mantenimiento inefectivo de la salud, dolor agudo, manejo inefectivo del régimen terapéutico, deterioro de la movilidad física y trastorno de la percepción sensorial (táctil y visual).

Objetivos (O). Dependen de los diagnósticos de enfermería que presente el paciente.

Ejecución (E). Se seguirán las pautas comentadas en las vías de administración anteriormente descritas para preparar y administrar la medicación.

Piel (vía cutánea)

Los medicamentos de aplicación local, ya sean lociones, pomadas, pastas o parches, pueden producir reacciones sistémicas al ser absorbidos por la piel.

1. Preparación y administración de la medicación:
 - a) Deseche la primera parte del medicamento.
 - b) Limpie la zona de la piel del paciente con agua y jabón suave.
 - c) Aplique el medicamento con la piel húmeda, salvo cuando se apliquen polvos y pastas.
 - d) Según el tipo de forma farmacéutica, se aplica sobre la piel en distintas condiciones:
 - Cremas, pomadas y polvos: se aplica sobre la palma de la mano (con guantes) la cantidad prescrita, se frota ambas manos y se aplica sobre la zona, en la dirección del crecimiento del vello.
 - Pastas: se aplica directamente sobre la piel, con una paleta.
 - Lociones: se aplica directamente sobre la piel a toques o con brocha.

- Parches: se aplican sobre la piel sana, procurando limpiar la zona donde estuvieron colocados y cambiando el lugar de aplicación para evitar que la piel se irrite.

3. Durante el proceso de evaluación:
 - a) Valore la piel durante la aplicación y después de ésta.
 - b) Verifique el tiempo que debe de estar colocado el parche.
 - c) Valore la presión arterial y frecuencia cardíaca cuando las aplicaciones hagan su efecto a nivel sistémico (p. ej., fármacos vasodilatadores).

Mucosa ocular

La medicación oftálmica actúa a nivel local y rara vez a nivel sistémico.

1. Preparación de la medicación:
 - a) Caliente los colirios a temperatura ambiente, deseche la primera gota.
 - b) Anote la fecha de apertura del frasco y su caducidad.
2. Administración de la medicación:
 - a) Coloque al usuario en decúbito supino o en sedestación, con la cabeza ligeramente echada hacia atrás.
 - b) Limpie el ojo con suero fisiológico (desde el ángulo interno al externo).
 - c) Indique al paciente que mire hacia arriba. Tire suavemente del párpado inferior y aplique la medicación en el saco conjuntival.
 - d) Tras la administración, indíquele que cierre suavemente los párpados y recoja la medicación sobrante con una gasa.
 - e) Si quiere evitar un posible efecto sistémico, presione ligeramente el conducto lagrimal durante la instilación de gotas.
3. Durante el proceso de *evaluación*, valore dolor o quemazón ocular y posibles efectos sistémicos.

Ótica

La medicación ótica actúa a nivel del oído externo y medio.

1. Preparación de la medicación:
 - a) Caliente el frasco a temperatura ambiente antes de administrarlo, para evitar vértigo.
 - b) Explíquesele al paciente o a su familia y deseche la primera gota.
2. Administración de la medicación:
 - a) Coloque al usuario en sedestación, con la cabeza ladeada o en decúbito lateral, dejando el oído a tratar en la zona superior. Limpie la zona.
 - b) Traccione el pabellón auricular hacia atrás y hacia arriba. Instile las gotas en una zona lateral y posterior del conducto.

- c) Realice un ligero masaje en el oído, sobre el trago, e indique al paciente que permanezca en esa posición de 2 a 5 min.
 - d) Si tras la instilación se indicara la colocación de tapones, se humedecerá ligeramente el algodón, para evitar que éste absorba el líquido aplicado.
3. Durante el proceso de *evaluación*, valore la aparición de dolor, quemazón o prurito en el conducto auditivo y la posible aparición de vértigo.

Esteve J, Mitjans J. Enfermería. Técnicas clínicas. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2000.

Giménez AM, Nicolás M. Aplicaciones de la farmacología a la práctica de la enfermería. En: Mosquera JM, Galdós P, editores. Farmacología clínica para enfermería, 3.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2001. p. 14-30.

Kirton CA. Administración de medicamentos. En: Perry AG, Potter PA, editores. Fundamentos de Enfermería, Vol. I. 5.ª ed. Madrid: Harcourt; 2002. p. 902-85.

Lilley LL, Aucker RS, Lake RE. Atlas fotográfico de la administración de fármacos. 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace; 2000.

Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Bottiger BW, Smith G. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support. Resuscitation. 2005;67(Supl 1): S39-S86.

North American Nursing Diagnosis Association (NANDA). Nanda. Diagnósticos enfermeros: definiciones y clasificación, 2005-2006. Madrid: Elsevier; 2005.

Pacheco del Cerro E. Farmacología y práctica de enfermería. Barcelona: Masson; 2000.

Ritting H, Burns N, Haston L. Administración de medicación en enfermería (Colección Nursing Photobook). Barcelona: Doyma; 1985.

Vadillo Obesso P. Administración de medicamentos. En: Parra ML, Arias S, Esteban de la Torre A, editores. Procedimientos y técnicas en el paciente crítico. Barcelona: Masson; 2003. p. 96-143.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Baños JE, Farré M. Principios de farmacología clínica. Bases científicas de la utilización de medicamentos. Barcelona: Masson; 2002.

Carpenito L. Diagnósticos de enfermería. Aplicaciones a la práctica clínica, 9.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2003.

De Ahumada JI, Santana ML, Serrano JS. Administración de medicamentos. En: De Ahumada JI, Santana ML, Molina JS, editores. Farmacología práctica. Madrid: Díaz de Santos; 2002. p. 41-6.

De Ahumada JI, Santana ML, Serrano JS. Vías de administración de los fármacos. En: De Ahumada JI, Santana ML, Serrano JS. Farmacología práctica. Madrid: Díaz de Santos; 2002. p. 29-33.



CASOS CLÍNICOS

1. Ha administrado una medicación de hierro por vía intramuscular y a las 24 h el paciente presenta una mancha oscura en la zona de punción. No tiene aspecto de hematoma. ¿Qué ha ocurrido? ¿Cómo podría evitarse?
2. A las 24 h de administrar heparina de bajo peso molecular (HBPM) por vía subcutánea, el usuario comenta que presenta pequeños hematomas en la zona de punción. ¿Qué ha podido ocurrir?
3. Nos pautan administrar un comprimido de liberación retardada. Cuando examinamos al paciente observamos que tiene colocada una sonda nasogástrica y diagnosticamos deterioro de la deglución y déficit de autocuidado (alimentación). Si decidiéramos administrar el fármaco triturado a través de la sonda nasogástrica, ¿estaríamos tomando una decisión correcta? ¿Qué otras posibilidades deberemos tener en cuenta?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

1. **Una emulsión es:**
 - a) Un líquido disuelto en otro líquido.
 - b) Un sólido disuelto en un líquido.
 - c) Un sólido disperso en un líquido.
 - d) Un líquido disperso en otro líquido.
 - e) Un gas disuelto en un líquido.
2. **Al administrar medicación oral, en forma sólida:**
 - a) El paciente tomará un vaso de agua para facilitar la disolución en el estómago.
 - b) El paciente ingerirá la medicación echando la cabeza hacia atrás para facilitar la deglución.
 - c) El paciente beberá una pequeña cantidad de agua antes y después de ingerir el medicamento.

- d) Si el paciente tiene sonda nasogástrica, se diluirá la medicación en 100-200 ml de agua.
- e) Si es sublingual, el paciente mantendrá el comprimido debajo de la lengua, sin moverlo.

3. Al preparar y administrar medicación por vía intramuscular:

- a) Se puede facilitar la dilución de la medicación calentando el vial.
- b) La zona deltoidea es adecuada para administrar hasta 5 ml de solución.
- c) Al inyectar la solución en el área dorsoglútea, se realizará la punción sobre la cara anterior del muslo.
- d) Tras administrarla con la técnica «en Z», se masajeará la zona para evitar el tatuaje.
- e) Al inyectar en el área del vasto externo y recto femoral, el paciente deberá colocarse de pie.

4. Al administrar medicación por vía inhalatoria con un dispositivo de polvo seco, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es cierta?:

- a) Se agitará el frasco para homogeneizar el fármaco.
- b) Se administra con el frasco en posición invertida.
- c) El paciente deberá presionar un botón, para inhalar la medicación, en mitad de la inspiración.
- d) El paciente realizará cinco inhalaciones consecutivas.
- e) El paciente deberá mantener la respiración durante 10 s, antes de espirar.

5. Al instilar fármacos para que hagan su efecto sobre los senos etmoidales, el paciente se colocará:

- a) En posición semiFowler.
- b) En posición de Proetz.
- c) En posición de Parkinson derecha o izquierda.
- d) En decúbito supino.
- e) En posición de Trendelenburg.

6. Al administrar fármacos por vía endotraqueal:

- a) Es necesario que tenga canalizada una vía venosa.
- b) Precisa dosis tres veces superiores a las normales.
- c) El fármaco se administrará sin diluir.
- d) No es necesaria la intubación endotraqueal.
- e) Si el paciente está en parada cardiorrespiratoria está contraindicado su uso.

FARMACOCINÉTICA: absorción, distribución, metabolismo y eliminación

J.V. Molina Igual, L. Pastó Cardona y L. Garrido Sánchez

OBJETIVOS

- Diferenciar las ventajas e inconvenientes de las distintas vías de absorción.
- Indicar los factores que influyen en la absorción y distribución.
- Consecuencias de la biotransformación.
- Describir las principales vías de eliminación.

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la farmacocinética es el estudio de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos en el organismo; es decir, la forma en que el organismo afecta al fármaco. El fármaco debe liberarse a partir de la forma de dosificación que lo contiene, absorberse y pasar al plasma, distribuirse por el organismo hasta llegar al lugar donde debe actuar y, finalmente, eliminarse mediante los mecanismos que el organismo posee: metabolismo y excreción. El tránsito del medicamento por el organismo podría identificarse con los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción que se representan bajo las siglas LADME. Para que un fármaco tenga los efectos terapéuticos esperados debe alcanzar una concentración mínima en el medio donde interacciona con sus receptores. Si la concentración no alcanza el mínimo terapéutico requerido, no se observará ningún efecto farmacológico o éste será subterapéutico; pero por encima de la concentración terapéutica deseada, el efecto puede ser excesivo o pueden aparecer otros efectos no deseados. La farmacocinética estudia la evolución del fármaco en el organismo durante un período determinado. El cumplimiento por parte del paciente es muy importante para que un fármaco sea eficaz: se debe tomar a las dosis prescritas, a las horas establecidas y el número de días estimados, como sucede, por ejemplo, con los antibióticos. La farmacocinética también hace un análisis de todos los factores que afectan a la absorción del fármaco y que es importante conocer para determinar la forma de administración más adecuada. Lo mismo sucede con aquellos factores que afectan a la distribución, el metabolismo y la excreción.

La *farmacocinética clínica* tiene como objetivo alcanzar y mantener la concentración plasmática del fármaco necesaria para conseguir el efecto terapéutico deseado, sin llegar a producir efectos tóxicos, y teniendo en cuenta la

variabilidad individual en la respuesta a la administración de los fármacos. La variabilidad de cada paciente en la respuesta tras la administración de un fármaco depende de varios factores: fisiológicos (edad, sexo, embarazo), hábitos dietéticos, hábitos tóxicos (consumo de tabaco, alcohol y drogas), patológicos (en pacientes con alteraciones patológicas renales, hepáticas, cardíacas, pulmonares, digestivas y hematológicas), así como iatrogénicos o causados por las interacciones farmacológicas durante el tratamiento con varios fármacos, que pueden alterar la respuesta esperada.

PROCESOS DE ACTUACIÓN DE UN FÁRMACO

Para que un fármaco alcance una concentración determinada en su lugar de acción y produzca sus efectos terapéuticos, será necesario que se cumplan los procesos que se detallan a continuación.

Transporte del fármaco a su lugar de acción

Todos los procesos farmacocinéticos requieren el paso de las moléculas del fármaco a través de las membranas biológicas de las células, formadas por una doble capa de moléculas lipídicas. Por otra parte, la membrana celular contiene poros muy pequeños llenos de agua, que permiten el paso de sustancias hidrosolubles de bajo peso molecular y las proteínas son las responsables del paso por la membrana y de algunos procesos del transporte de fármacos (tabla 2-1). Los lípidos determinan la estructura básica de la membrana y condicionan el paso de los fármacos. Así, las moléculas de pequeño tamaño atraviesan las membranas por difusión pasiva o por transporte activo y las de gran tamaño lo hacen por procesos de pinocitosis y exocitosis. El transporte es directamente proporcional a la magnitud del gradiente de concentración en los lados de la membrana, y también al coeficiente de partición (reparto) lípido: agua del propio fármaco.

Cuanto mayor sea el coeficiente, mayor será la concentración del medicamento en la membrana y más rápida su difusión. Una vez alcanzado el equilibrio, se igualan las concentraciones a ambos lados de la membrana. En el caso de componentes ionizados, las concentraciones en equilibrio dependerán de las diferencias de pH y el estado de ionización de la molécula, y también del gradiente electroquímico del ión. Casi todas las membranas son permeables al agua, sea por difusión o por microporos, y se «arrastran» con el agua sustancias pequeñas hidrosolubles (100-200 Da).

Casi todos los fármacos son ácidos o bases débiles que están en solución, en sus formas ionizada o no ionizada. Las moléculas ionizadas no pueden penetrar por la membrana lipídica, por su escasa liposolubilidad. Por tanto, la distribución de un fármaco depende de su pKa (logaritmo negativo de la constante de disociación) y del gradiente de pH entre los lados de la membrana.

El transporte activo de algunos medicamentos se hace a través de las neuronas, el plexo coroideo, las células de los túbulos renales y los hepatocitos, y se da contra gradiente de concentración. Se llama difusión facilitada al proceso de transporte mediado por portadores en que no hay incorporación o utilización de energía, y el desplazamiento se produce a favor del gradiente electroquímico.

Difusión pasiva

Muchos fármacos atraviesan las membranas por un proceso de difusión simple, y el grado de penetración es directamente proporcional a la diferencia entre las concentraciones presentes en cada lado de la membrana.

Las sustancias liposolubles se disuelven en el componente lipóideo de la membrana y las sustancias hidrosolubles de pequeño tamaño molecular a través de poros.

La mayor parte de los fármacos son ácidos o bases débiles, que en solución se encuentran en dos formas: ionizada o no ionizada; la fracción ionizada es hidrosoluble, y si el tamaño es grande, muy poco difusible; mientras que

TABLA 2-1. Condiciones para que las moléculas puedan atravesar la barrera lipídica

	Atraviesan las membranas		Atraviesan las membranas	
	Pequeñas	Grandes	Pequeñas	Grandes
Tamaño de las moléculas	Pequeñas	Grandes	Pequeñas	Grandes
Grado de ionización	No ionizada	No ionizada	+++ ionizada	+++ ionizada
Liposolubilidad (atraviesan la barrera lipídica)	Atraviesan Liposoluble	Atraviesan Liposoluble	No atraviesan No liposoluble	No atraviesan No liposoluble
Carga eléctrica	No	No	+/-	+/-
Polares/no polares	Polares	Polares	No polares	No polares
Atraviesan por:	Difusión rápida	Difusión lenta	A favor del gradiente electroquímico (poros) y (canales)	

la no ionizada es liposoluble y difunde a través de la membrana celular.

La ionización de los fármacos depende de dos factores. El primero es el pKa: cuanto mayor es la fuerza de un ácido, menor es el valor de su pKa; en cambio, una base con pKa bajo es una base débil, mientras que si es elevado es una base fuerte. Otro factor es el pH.

Estos dos valores se relacionan por medio de la ecuación de Henderson-Hasselbach.

El valor del pH coincide con el del pKa cuando el compuesto se encuentre ionizado en un 50%.

Transporte activo

De esta forma se transportan los fármacos contra un gradiente de concentración eléctrico y químico, el cual requiere consumo de energía. Este transporte puede ser saturable, ya que ocupa todos los puntos de fijación de las proteínas transportadoras.

Este transporte activo de fármacos se ha observado en el túbulo renal, el tubo digestivo, el árbol biliar, el paso del líquido cefalorraquídeo (LCR) a la sangre, y el paso de la sangre a la glándula salival.

Otros modelos de transporte:

Filtración. Los fármacos pasan del intersticio a los capilares a través de las hendiduras intercelulares que presenta la pared de algunos capilares, o de los capilares al túbulo proximal renal a través de las hendiduras existentes entre las células.

Difusión facilitada. Transporte a favor de un gradiente de concentración, sin gasto de energía y realizado por una proteína.

Exocitosis. Las vesículas intracelulares se fusionan con la membrana expulsando su contenido al exterior.

Endocitosis. Las vesículas extracelulares se fusionan con la membrana y depositan su contenido en el interior de la célula formando vesículas que contienen macromoléculas.

Ionóforos. Pequeñas moléculas que disuelven la capa lipídica de la membrana y la hacen más impermeable. Pueden ser transportadores móviles de iones y formadores de canales.

Fagocitosis de liposomas. Pueden favorecer el acceso de fármacos a través de una estructura formada por una o más bicapas de fosfolípidos que contienen en su interior fármacos hidrosolubles, liposolubles y macromoléculas, que de esta forma consiguen acceder a las células con capacidad de atrapar liposomas.

Absorción de los fármacos

La absorción es el paso de un fármaco desde el lugar de administración hasta su llegada al plasma, este proceso lo cumplen todas las vías de administración, excepto la

vía intravenosa y en el caso de la inhalación de un aerosol broncodilatador para el tratamiento del asma, en la que la absorción no es necesaria para que el fármaco actúe.

Absorción de un fármaco

La absorción de un fármaco depende de sus características:

Características fisicoquímicas del fármaco. Tamaño de la molécula, determinado por su peso molecular, liposolubilidad, si es ácido o alcalino, y su pKa, que condicionan el grado de ionización del fármaco. De estos factores dependen el mecanismo y la velocidad de absorción (difusión pasiva, filtración y transporte activo).

Forma farmacéutica. Para que un fármaco se absorba se debe disolver. Cada forma farmacéutica condiciona la velocidad con que el fármaco se libera, se disgrega y se disuelve (tabla 2-2).

Lugar de absorción. Depende de la vía de administración: cuanto más tiempo esté el fármaco en contacto con la superficie de absorción, más cantidad se absorberá. También debemos tener en cuenta la superficie de absorción, el espesor de la mucosa, el flujo sanguíneo que mantiene el gradiente de concentración, en la vía oral, el pH del medio, la movilidad intestinal y las interacciones. En la administración intramuscular y subcutánea, los espacios intercelulares.

Eliminación presistémica. Por todas las vías de administración, a excepción de la parenteral intravenosa, puede haber una absorción incompleta por eliminación presistémica, al ser destruido o eliminado parte del fármaco administrado antes de llegar a la circulación sistémica. Cuando administramos un fármaco por vía oral puede ser eliminado al interactuar con otro fármaco que le impida su absorción; por ejemplo, el almagato puede interferir en la absorción de la digoxina, la isoniacida o el ciprofloxacino si no espaciamos al menos 2 h su administración entre estos fármacos, o se puede eliminar por las heces antes de que complete su absorción. Otra posibilidad de eliminación es que sea degradado por el pH ácido del estómago, o que la acción de las enzimas digestivas de la luz intestinal lo degraden antes de que se produzca la absorción, o bien puede ser eliminado por el metabolismo pulmonar antes de alcanzar la circulación sanguínea.

Efecto de primer paso. Es la metabolización que experimenta un fármaco que es completamente absorbido en el tracto gastrointestinal. Si un fármaco es absorbido en el estómago, éste pasará a través de la vena gástrica derecha e izquierda a la vena porta y a través de ésta llegará al hígado, donde será metabolizado antes de llegar a la circulación sistémica.

Aparte del efecto de primer paso hepático, existe el efecto de primer paso pulmonar (inhaladores) o tópico (parche transdérmico).

TABLA 2-2. La forma farmacéutica de los medicamentos relacionados con su preparación, administración y absorción

Forma farmacéutica	Preparación	Administración	Absorción
Ibuprofeno Suspensión, 100 mg/5 ml Vía oral	Agitar, retirar la dosis con el dosificador y administrar, tragar la suspensión	Con alimentos para minimizar la irritación gastroduodenal	Nivel máximo transcurridas entre 1 y 3 h
Penicilina G sódica, benzilpenicilina (i.m.) Vial y agua para inyección	Disuelve el contenido del vial con agua para inyección	Vía Intramuscular profunda	Nivel máximo a los 30 min
Nitroglicerina, vaporizador bucal	Dirigir la salida del dosificador debajo de la lengua	Presionar el dosificador del vaporizador una o dos veces según orden médica	Inmediato, es un fármaco de vida muy corta (minutos), se puede repetir la dosis a los 10 min
Penicilina G, benzatina Vial y agua para inyección (i.m.)	Disuelve el contenido del vial con agua para inyección	Vía intramuscular profunda	Concentraciones detectadas en sangre a las 4 semanas de su administración
Digoxina Ampolla 0,25 mg/1 ml	Diluir la dosis que se va a administrar en suero fisiológico o suero glucosado al 5% en la proporción una ampolla en 4 ml de solución	Vía intravenosa lenta en no menos de 5 min	Concentraciones terapéuticas a los 5 min

Vías de absorción de medicamentos

Vías de absorción mediatas o indirectas

Vía oral. La administración *per os* o por vía oral de medicamentos es la más utilizada, debido a que se considera la vía más fisiológica. Para que un fármaco depositado en la boca y tragado ejerza su acción, debe pasar a forma líquida: primero se disgrega y luego se disuelve, y a partir de ese momento tendrá lugar su absorción en el lugar deseado.

El estómago tiene un pH muy ácido (1-3). A través de su mucosa pueden absorberse agua, moléculas de fármacos de bajo peso molecular y algunos ácidos débiles que, debido al pH ácido gástrico, no se ionizan y se absorben; sin embargo, no se absorben las bases, mientras que en el intestino la absorción es más rápida debido a las vellosidades intestinales y a la más rica vascularización de la mucosa. Se absorben sustancias liposolubles, azúcares, aminoácidos, minerales y vitamina B₁₂, pero sustancias como la morfina y la codeína se absorben en los tractos altos del intestino delgado, donde se absorben las bases débiles por ser el pH más alcalino que en el estómago. El pH del duodeno y de la luz intestinal está entre 3,8 y 6,6, y en 5,3 en la superficie de las vellosidades intestinales.

En general, las formas no ionizadas son absorbidas más rápidamente que las ionizadas en el tracto gastrointestinal, pero tanto los ácidos como las bases débiles se absorben en su mayoría en el intestino delgado por su gran superficie de absorción, que es superior a los 100 m². Esta vía de administración presenta inconvenientes relacionados con la acidez del estómago; así, las enfermedades gástricas pueden causar una disminución del

pH del estómago y en las personas mayores de 70 años la acidez del estómago suele disminuir. Si se quiere conseguir una acidez más débil en el estómago para así facilitar la absorción de algún fármaco, se puede seguir una dieta rica en proteínas.

Las formas farmacéuticas orales con las que puede presentarse un medicamento pueden condicionar sus características farmacocinéticas y su acción farmacológica, así como la intensidad de sus efectos adversos. Las más utilizadas son las cápsulas y los comprimidos.

Por otra parte, la presencia de alimentos en el estómago puede modificar la biodisponibilidad de los fármacos en el momento de la absorción. En general, la administración de fármacos junto con alimentos produce un retraso en la absorción de los medicamentos, ya que los alimentos dificultan el contacto con la mucosa y producen un retraso en el vaciado gástrico. Puede ocurrir que este retraso no afecte al total del fármaco absorbido, pero puede suponer un inconveniente al retrasar su acción (un ejemplo es el tratamiento con analgésicos vía oral).

Los ritmos biológicos que rigen algunas funciones fisiológicas condicionan la administración de fármacos. Si se administra un hipolipemiente, es mejor administrarlo cuando hay una mayor síntesis de colesterol endógeno y eso ocurre por la noche. Si se administran antisecretores, como la ranitidina, y en dosis única diaria, es preferible hacerlo con la cena o a la hora del sueño, pues durante la madrugada la secreción de ácido es máxima y el pH del estómago disminuye. También se deben administrar por la noche las benzodiazepinas, los neurolépticos o los laxantes de comienzo de acción lenta. Pero a la hora de administrar corticoides, diuréticos y tiroxina es mejor hacerlo por la mañana, con el desayuno, ya que en el caso

de los corticoides es cuando tiene lugar una mayor secreción fisiológica de cortisol; en cambio, los diuréticos se dan a esta hora para que su acción no interfiera con el descanso nocturno.

Vía sublingual. Se deposita el medicamento (comprimido, el contenido de una cápsula, pulverizador) debajo de la lengua. La absorción se producirá a través de la mucosa sublingual, pasando a la circulación sistémica por la vena cava y la aurícula derecha. Al evitar el paso por el estómago, el intestino y el hígado, se consigue un efecto más rápido e intenso. La absorción por esta vía es fácil y rápida debido al escaso espesor del epitelio de la mucosa bucal y a su rica vascularización. La cavidad bucal debe estar libre de alimentos para asegurar la absorción. Ejemplos de fármacos que se administran por esta vía son la nitroglicerina y el nifedipino, que son vasodilatadores coronarios. Otro ejemplo es la buprenorfina, que actúa como analgésico.

Vía rectal. El pH del recto es neutro, pero la absorción del fármaco puede ser irregular, errática, lenta, incompleta y puede variar mucho de unas sustancias a otras. Se utiliza para administrar fármacos que producen irritación gastrointestinal, y son destruidos por el pH o las enzimas digestivas o tienen un olor o sabor muy desagradable. Es una vía útil en pediatría, en pacientes inconscientes y en aquellos que presentan vómitos y no se puede utilizar la vía oral.

Los fármacos administrados por vía rectal eluden parcialmente el efecto de primer paso del hígado, ya que las venas hemorroidales media e inferiores son afluentes de la vena cava.

Vía respiratoria. La absorción se puede producir en tres localizaciones: la mucosa nasal, la tráquea y los bronquios. La superficie de absorción es de 80 a 100 m² y está muy vascularizada, esto facilita la absorción instantánea del fármaco y que no tenga pérdidas por efecto de primer paso; en el caso de las neumopatías, la aplicación local del fármaco facilita el efecto inmediato.

La vía inhalatoria permite la administración de fármacos como los gases anestésicos y oxígeno, líquidos volátiles, moléculas liposolubles, anestésicos locales y aerosoles. Todos se absorben con gran facilidad, dependiendo de la concentración de fármaco en el aire respirado, la frecuencia respiratoria, la perfusión pulmonar y su solubilidad en sangre. La mayor desventaja de la vía inhalatoria es que el fármaco no alcance las vías respiratorias por enfermedad obstructiva grave.

Las formas farmacéuticas más utilizadas por la vía inhalatoria son: los *aerosoles*, con un tamaño de la partícula comprendido entre 0,5 y 10 micras para así asegurar una correcta administración en las vías respiratorias bajas. Para facilitar la administración de fármacos con aerosoles podemos utilizar las *cámaras espaciadoras*, que son de utilidad cuando no hay coordinación entre la pulsación e inspiración en el momento de la inhalación del fármaco, como puede ocurrir en ancianos y niños.

También se dispone de *inhaladores de polvo*, que permiten la administración de dosis más elevadas que con los aerosoles y las *soluciones para inhalación*, compuestos por uno o varios fármacos que se administran por vía respiratoria para conseguir efectos locales o sistémicos. Estas soluciones se pueden nebulizar y conectarse a mascarillas faciales de administración de oxígeno. Los *nebulizadores* son instrumentos que sirven para generar partículas muy finas y de tamaño uniforme de líquido en un gas medicinal que suele ser oxígeno, para que puedan penetrar a mayor profundidad en el pulmón (tabla 2-3).

Vía genitourinaria. La mucosa vaginal absorbe gran número de fármacos aplicados de forma tópica. La vascularización de la vagina permite el paso a la circulación sistémica de medicamentos sin efecto de primer paso hepático. El pH de la vagina en la mujer adulta es de 4 a 4,5 y el responsable de este pH es el bacilo de Döderlein, que coloniza la vagina nada más nacer. El mantenimiento de este pH ácido contribuye a la autodefensa frente a gérmenes. El fármaco a administrar no debe alterar el pH fisiológico vaginal, pero sí contribuir a restablecerlo y mantenerlo. Los fármacos se administran en forma de comprimidos, cápsulas y óvulos vaginales.

Vía intravesical. Por esta vía se pueden administrar citostáticos, soluciones fisiológicas estériles y soluciones de glicina, en pacientes con una resección transuretral. La glicina es una sustancia no hemolítica y no conductora, lo que permite gran visibilidad durante las citoscopias y la utilización de elementos electroquirúrgicos.

Vía conjuntival. El fármaco actúa a nivel tópico, pero la cantidad que resulta del drenaje por el conducto nasolagrimal después de la aplicación puede ejercer un efecto indeseable por absorción sistémica, puesto que no está sujeto al efecto del primer paso hepático, y su absorción puede ser muy rápida.

Vía ótica. Los fármacos utilizados por esta vía son de acción tópica en el oído externo o para la limpieza de los tapones de cerumen, el conducto auditivo externo se comporta farmacocinéticamente como la piel.

Vía cutánea. La piel es una vía de absorción de fármacos deficiente, al tener un epitelio poliestratificado de células cornificadas con una función de protección y no de absorción, que no se deja atravesar por agua ni sustancias hidrosolubles; sin embargo, la piel hidratada es más permeable que la seca. Pocos son los fármacos que penetran con facilidad la piel intacta, pero hay sustancias, como el dimetilsulfóxido (DMSO), la N-N-dimetilformamida (DMF) y la N-N-dimetilcetamida (DMAC), que favorecen la absorción percutánea.

Al contrario que la barrera creada por la epidermis, la dermis es muy permeable a muchos solutos, de ahí que si la epidermis sufre abrasiones, heridas y quemaduras, es decir, que la piel deja de estar intacta y pierde su integridad, se facilita el paso de fármacos a través de ella; si además existe un proceso inflamatorio local o cuadros que

TABLA 2-3. Dispositivos utilizados en el sistema respiratorio

Dispositivo	Ventajas	Inconvenientes
Aerosol	Se libera una cantidad uniforme en cada aplicación Tiene una amplia superficie de dispersión El fármaco se conserva muy bien preparado para ser administrado	Requiere coordinación entre la pulsación y la inspiración. El paciente necesita entrenamiento de la enfermera Puede irritar la faringe y la tráquea
Cámaras espaciadoras para inhalación	Evitamos el problema de coordinación entre pulsación y la inspiración Se minimiza el depósito orofaríngeo, lo que disminuye la posibilidad de irritar la faringe y la tráquea La cámara favorece la disminución del tamaño de las partículas del fármaco, lo que facilita que pueda llegar más fármaco al pulmón	Es poco práctico por su volumen El paciente necesita las indicaciones de la enfermera Requiere ser limpiado después de cada administración
Inhalador de polvo seco	La coordinación es más fácil o no es necesaria para la pulsación y la inspiración Este sistema no requiere gases propelentes Admite la administración de dosis más altas Comodidad de administración por parte del paciente	Se requiere del paciente un flujo inspiratorio mínimo de 30 l/min Flujo > 30 l/min = terapia eficaz Evitaremos ambientes húmedos El fármaco en polvo seco es higroscópico En algunos casos es necesario para mantener el fármaco preparado para su administración
Nebulizador	Permite la administración de dosis muy elevadas Requiere poca cooperación del paciente Si el flujo respiratorio del paciente es inferior a 30 l/min también es efectivo el nebulizador Permite la administración simultánea de uno, dos o más fármacos	Tiempo de administración de 5 a 15 min Para su utilización en el domicilio, el paciente necesita haber recibido las indicaciones de la enfermera Espacio necesario y ruidoso

intensifican el flujo de sangre por la piel, también se incrementa la absorción. Este incremento de la absorción se puede conseguir mediante el método de inyección, que consiste en suspender el fármaco en un vehículo oleoso y se frota en la piel el preparado resultante.

Vía transdérmica. Son formas de dosificación a través de la piel y con dispositivos que contienen el principio activo, con cesión continua de una o más sustancias, a una velocidad programada o para un determinado pe-

ríodo (p. ej., los parches de fentanilo utilizados para el control del dolor neoplásico).

Vías directas, inmediatas o parenterales

Se considera que con la administración de fármacos por inyección se consigue una absorción más rápida y regular que con la administración por vía enteral. Las principales formas de administración parenteral se presentan en la tabla 2-4.

TABLA 2-4. Vías directas de administración de fármacos

Vía	Absorción	Indicaciones	Precauciones
Intravenosa	Ausencia de absorción No hay efecto de primer paso hepático	Urgencias, permite conseguir concentraciones rápidas de fármacos	Mayor peligro de efectos adversos No es útil en caso de soluciones oleosas o sustancias insolubles
Subcutánea	Rápida, si utilizamos soluciones acuosas Lenta y sostenida en suspensiones insolubles	Adecuada para implantación de gránulos sólidos (<i>pellets</i>)	No es útil para administrar grandes volúmenes
Intramuscular	Rápida si se utilizan soluciones acuosas Lenta y sostenida si se utilizan en preparados de depósito	Útil para fármacos en volúmenes moderados, acuosos, vehículos oleosos y algunas sustancias irritantes	Dolor o necrosis en el lugar de la inyección No puede utilizarse esta vía en pacientes con tratamiento anticoagulante

Vía intravenosa. Permite depositar directamente el fármaco una vez reconstituido correctamente en la circulación sistémica. Después de la administración en bolos tendrán que pasar aproximadamente unos 4 min para alcanzar la dosis máxima en sangre. En general, la acción del fármaco se considera como corta. Si se necesitan mantener concentraciones constantes en sangre se administra el fármaco en perfusión continua (tabla 2-5).

Vía intramuscular. El fármaco se absorbe gracias a la gran vascularización; las zonas más utilizadas son la glútea, el vasto externo, el deltoides y el gran dorsal. La inyección intramuscular suele ser de unos 5 ml.

Vía subcutánea o hipodérmica. La ventaja de esta vía es que las concentraciones plasmáticas son más bajas pero más constantes o sostenidas que por vía intravenosa. Las zonas de administración subcutánea de más fácil acceso son el brazo, antebrazo, muslo, abdomen o glúteo. Es mejor utilizar soluciones acuosas o preparados hidrosolubles por esta vía y se aplicará calor local para producir vasodilatación y facilitar la absorción. Si se desea retrasar la absorción, se asociará un vasoconstrictor. La inyección subcutánea no debe sobrepasar los 2 ml de volumen.

Vía intraósea. Se emplea el lecho vascular de los huesos largos (tibia distal, cresta ilíaca y fémur distal) para así transportar fluidos y fármacos desde la cavidad medular hasta la circulación sistémica. Esta vía sólo se utiliza de forma ocasional, cuando no es posible la canulación venosa y como medida temporal, ya que la velocidad de flujo está limitada a un máximo de 100 ml/h. Esta técnica se emplea en pediatría para administrar antibióticos sistémicos, infusiones de adrenalina, atropina, fenitoína, diazepam e incluso para realizar transfusiones sanguíneas.

Vía intratecal. Consiste en la administración de un medicamento en el líquido cerebrospinal para garantizar concentraciones efectivas en el sistema nervioso central (SNC). Esta vía se utiliza en anestesia quirúrgica y administración de opiáceos en oncología.

DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS

Una vez el fármaco se absorbe o pasa por vía parenteral, puede ser distribuido por los líquidos intersticial y celular. Los órganos más vascularizados (corazón, hígado, riñones, encéfalo) reciben gran parte del fármaco en los primeros minutos tras la absorción. La llegada del fármaco a los músculos, la piel y la grasa es más lenta, por lo que necesita el transcurso de minutos u horas para alcanzar el equilibrio en los tejidos.

Factores que modifican la distribución

Velocidad de distribución. La difusión en el compartimento intersticial es rápida, debido a la permeabilidad de las membranas capilar y endotelial (excepto encéfalo).

Liposolubilidad. Los fármacos no liposolubles penetran poco por las membranas y presentan carencias en su distribución y, como consecuencia, llegan en poco volumen a sus zonas de acción.

Unión a proteínas plasmáticas. La distribución también se puede resentir por la unión del fármaco a proteínas plasmáticas, en particular la albúmina, en el caso de los fármacos ácidos y la glucoproteína α_1 -ácida en los medicamentos básicos. Un fármaco que se una de manera extensa tiene acceso limitado a los sitios de acción, y por ello además se metaboliza y elimina con lentitud. El fármaco unido a proteínas no es farmacológicamente activo y sí el fármaco libre, actuando el unido como una especie de reservorio, de forma que cuando disminuye el fármaco libre libera el fármaco unido. Un fármaco que se una fuertemente a proteínas puede desplazar a un fármaco unido y, al aumentar la fracción libre, se produce un aumento del efecto farmacológico, así como de los efectos adversos. En el caso de los anticoagulantes orales, aumenta el riesgo de hemorragia en presencia de analgésicos que se unen altamente a proteínas.

pH. Los fármacos pueden acumularse en los tejidos en concentraciones mayores de lo que cabría esperar, debido

TABLA 2-5. Métodos de administración por vía intravenosa

Método de administración	Forma farmacéutica	Preparación	Recomendable diluir	Tiempo ml/min
Intravenosa directa	Vial con polvo y el disolvente Vial en disolución	Siempre inmediatamente antes de administrar	Con 5, 10, 15 o 20 ml de suero fisiológico o agua para inyección	El mínimo será de 1 ml/min Administración muy lenta (10 min)
Infusión intravenosa intermitente	Vial con polvo y el disolvente Vial en disolución	Siempre inmediatamente antes de administrar	Con 50 o 100 ml de suero compatible, suero fisiológico, suero glucosado al 5%	Administrar durante al menos 30 min Administración de 30 a 60 min
Infusión intravenosa continua	Vial con polvo y el disolvente Vial en disolución	Siempre inmediatamente antes de administrar	Con 250, 500 o 1.000 ml de suero compatible, suero fisiológico, suero glucosado al 5%	Administrar con la frecuencia necesaria Administración de 24 h

a los gradientes de pH o unión a constituyentes intracelulares o reparto de lípidos. El fármaco acumulado en un tejido puede constituir un depósito o un reservorio que prolongue su acción en ese tejido o en un sitio distante (tiorpentol intravenoso, anestésico fuertemente liposoluble). La diferencia de pH entre los líquidos intracelular y extracelular es pequeña, por lo cual sólo puede ocasionar un gradiente de concentración bajo entre ambos lados de la membrana plasmática.

Distribución de fármacos en el sistema nervioso central. Se distingue por la selección de penetración en el líquido cefalorraquídeo y el espacio extracelular. Las células endoteliales del tejido encefálico difieren por no tener poros intercelulares ni vesículas pinocíticas. Los fármacos no sólo penetran las células endoteliales, sino también las células perivasculares para llegar a las neuronas. El flujo sanguíneo es el único factor limitante para que los fármacos muy liposolubles penetren en el SNC. La velocidad de difusión de fármacos con polaridad creciente en el interior del SNC es proporcional a la liposolubilidad de la especie no ionizada. Un concepto útil es el de *volumen de distribución*, que es una constante de proporcionalidad que relaciona la cantidad total de fármaco en el organismo en un momento determinado con la concentración plasmática, dependiendo de su unión a proteínas y a tejidos.

METABOLISMO

Es el conjunto de reacciones químicas que realiza el organismo sobre sustancias endógenas, contaminantes ambientales y fármacos.

El organismo transforma los fármacos en metabolitos, sustancias más polares que el producto inicial, facilitando su eliminación renal. Pero hay fármacos polares que no se metabolizan, y se eliminan tal como han sido administrados.

Como consecuencia del metabolismo, los fármacos pueden cambiar la actividad farmacológica a otra diferente o bien formarse metabolitos activos con la misma actividad farmacológica, que puede estar aumentada o disminuida o permanecer igual, o bien se forma un metabolito tóxico.

Existen sustancias, como los profármacos, que no tienen actividad farmacológica, pero al sufrir el proceso de metabolización se obtiene un metabolito activo que realiza esta función.

Las reacciones metabólicas se producen en todos los tejidos del organismo; sin embargo, los sistemas de biotransformación más importantes se encuentran en el hígado. Otros lugares son el plasma (procaína), el pulmón (prostaglandinas), la pared intestinal (tiramina), etcétera.

Procesos de metabolización

Se divide en dos fases: la *fase I* consiste en la funcionalización de la molécula, formándose una molécula más

polar, que se puede eliminar, o en su preparación para la fase II; y la *fase II* es la formación de un enlace covalente entre el fármaco y un compuesto endógeno.

Fase I

En esta fase se producen diferentes tipos de reacciones: oxidación, reducción e hidrólisis.

Oxidación. Son las reacciones metabólicas más frecuentes. En ellas participa la fracción microsomial, situada en el retículo endoplasmático liso de los hepatocitos. Estas reacciones utilizan oxígeno, un átomo de oxígeno se une al fármaco, y otro forma agua, por ello se conocen como reacciones monooxidasas mixtas. Hay diferentes enzimas que participan, una de las más importantes es el citocromo P450 (alopurinol a oxipurinol). Las reacciones de oxidación se realizan en sustancias endógenas, contaminantes ambientales y fármacos.

Reducción. Se lleva a cabo en la fracción microsomial hepática, en otros tejidos y en las bacterias intestinales. Las enzimas son las reductasas. Son menos frecuentes que las reacciones oxidativas. En este proceso se pierde una molécula de oxígeno.

Hidrólisis. Pueden ser reacciones espontáneas o mediadas por las hidrolasas que se encuentran distribuidas por plasma y tejidos. Rompen los enlaces de los fármacos. Estas reacciones son rápidas y llevan a la inactivación de los compuestos poco tiempo después de la administración.

Fase II (conjugación)

Tiene lugar en diferentes tejidos del organismo. Estas reacciones consisten en la unión mediada por enzimas con sustancias endógenas como el ácido glucourónico, sulfato, glutatión y acetato. Esta unión aumenta la hidrosolubilidad del fármaco y facilita su eliminación del organismo (morfina a morfina-6-glucourónico).

Inductores e inhibidores del metabolismo

Inductores. Son fármacos o contaminantes ambientales que aumentan la actividad metabólica de la fracción microsomial. Las monooxigenasas y las transferasas son enzimas cuya síntesis es inducible, es decir, aumenta la concentración de la enzima en el medio. Este efecto se produce por la alteración de la regulación en transcripción de estas enzimas. Como ejemplos de fármacos inductores están los barbitúricos o la rifampicina, entre otros. Algunas de estas sustancias también inducen su propio metabolismo. Los fumadores inducen la formación de un citocromo P450 en los pulmones y el intestino.

Consecuencias de la inducción. Cuando un fármaco tiene su vía metabólica inducida se observa que si el metabo-

lito es inactivo se produce una disminución de la actividad farmacológica. Si el metabolito es activo se produce un aumento de la actividad farmacológica, que puede alcanzar concentraciones tóxicas.

Inhibidor. Es la sustancia que produce una reducción del metabolismo de un fármaco. Dos fármacos compiten por una vía metabólica; uno de ellos no será metabolizado, aumentando su concentración, que puede alcanzar concentraciones tóxicas.

Factores que modifican el metabolismo

Edad. El feto tiene la capacidad metabólica disminuida, que aumenta a medida que se desarrolla. El recién nacido alcanza los niveles metabólicos de los adultos a las 8 semanas. El cloranfenicol no se puede administrar a los recién nacidos, debido a que tienen un déficit de una transferasa, y se produce el síndrome gris del recién nacido (distensión abdominal, colapso vasomotor y cianosis). El anciano tiene disminuida la dotación enzimática del hígado, y también el flujo sanguíneo hepático es menor; todo esto implica un menor metabolismo del fármaco, un incremento del tiempo de semivida y un elevado riesgo de toxicidad.

Sexo. No tiene valor práctico. La diferente dotación hormonal de los sexos hace que los fármacos tengan diferentes efectos. Las hormonas masculinas tienen actividad metabólica inductora: la testosterona reduce el tiempo de semivida de la antipirina, porque induce su metabolismo, y los anticonceptivos inhiben el metabolismo de este mismo fármaco.

Nutrición. Con la dieta podemos ingerir sustancias que inducen o inhiben el metabolismo de los fármacos. Las dietas pobres en calcio, potasio, ácido ascórbico y proteína producen una inhibición del sistema microsomial, se disminuye su metabolismo y aumenta la sensibilidad a los fármacos.

Gestación. Durante el embarazo aumentan las concentraciones de progesterona, que inhibe el metabolismo de algunas enzimas microsomiales; por ello hay mayor sensibilidad a los fármacos.

Factores genéticos. Las diferentes especies pueden tener diferente dotación genética; por tanto, el fármaco puede ser metabolizado de distinta manera. Un ejemplo es la anfetamina: en el hombre se produce una desaminación (pierde un grupo NH_2) y en la rata se hidroxila (gana un grupo $-\text{OH}$). En una misma especie se observan actuaciones diferentes ante una misma reacción metabólica; por ejemplo, en el hombre se observan los acetiladores lentos o rápidos. La acetilación es una reacción de reducción; mediante este proceso se metabolizan diferentes fármacos, entre ellos, la isoniazida. En los acetiladores lentos se observa una mayor eficacia de este medicamento; sin embargo, hay mayor peligro de toxicidad.

En los acetiladores rápidos la eficacia del fármaco es menor.

Vía de administración, dosis y unión a proteínas. Un fármaco que se administra por vía oral sufre mayor proceso de metabolización que por vía parenteral, debido a la circulación enterohepática. En la vía parenteral no hay tanta biotransformación, se elimina por la vía porta y, por tanto, llega menos fármaco al hígado.

Además, según la dosis administrada puede variar la vía metabólica, dando lugar a diferentes metabolitos.

Por otro lado, hay fármacos que se unen a las proteínas, y la parte libre que queda en plasma es la que se metaboliza. Cuanto mayor es la unión a proteínas, menor es la velocidad de biotransformación.

Factores patológicos. El hígado metaboliza la mayor parte de los fármacos y la actividad enzimática puede modificarse por diferentes enfermedades hepáticas (insuficiencia hepática, cáncer hepático) produciéndose una inhibición de la metabolización.

ELIMINACIÓN

Consiste en la salida del fármaco del organismo, ya sea de forma inalterada o como metabolito.

La eliminación se produce a través de vías fisiológicas. Las vías más importantes son la renal y la biliar. También hay excreción de fármacos por vía pulmonar, salival, por la leche materna o el sudor.

Los fármacos atraviesan las membranas celulares para ser eliminados, a través de difusión pasiva o transporte activo. Los fármacos polares se eliminan más rápidamente que los liposolubles.

Excreción renal

Es la vía más importante de excreción y se realiza por tres procesos importantes: filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción tubular.

Filtración glomerular. Todos los fármacos atraviesan membranas permeables del glomérulo, por filtración a favor de gradiente, siempre que no esté unido a proteínas y el peso molecular sea inferior a 69.000 D. La velocidad de paso depende de la concentración de fármaco libre en el plasma; así, la fenilbutazona se une en un 98% a proteínas, por tanto, la concentración de filtrado glomerular es de un 2% y el aclaramiento glomerular es muy bajo.

Secreción tubular. En la filtración glomerular se filtra un 20% de la cantidad del fármaco, el resto pasa a los capilares tubulares de los túbulos proximales. El fármaco atraviesa las membranas tubulares por difusión pasiva o por transporte activo. Hay dos sistemas transportadores: transportadores para sustancias ácidas, como el ácido úrico y transportadores para sustancias básicas como la penicilina. Es el sistema más importante de eliminación del riñón, se transportan las moléculas contra gradiente químico.

mico y se elimina el fármaco aunque esté unido a proteínas. Son sistemas saturables; dos fármacos pueden competir por el mismo transportador, produciendo el desplazamiento de uno de ellos y aumentando su concentración. Por ejemplo, el probencid tiene mayor afinidad por el transportador aniónico (sustancia básica), desplaza a la penicilina y, por tanto, aumenta la concentración plasmática de ésta.

Reabsorción tubular. Este proceso se realiza en el túbulo distal. Una vez el fármaco está en el túbulo, puede volver a la circulación sanguínea, a través de difusión pasiva, si el fármaco no está ionizado y es liposoluble, o por transporte activo. Por otra parte, el pH de la orina influye en la reabsorción de los fármacos, ya que pueden variar la ionización de los ácidos y bases débiles. Si se alcaliniza la orina con bicarbonato sódico, se incrementa el pH de la orina y aumenta la excreción de fármaco ácido como los barbitúricos o el ácido acetilsalicílico. Si se acidifica la orina con ácido ascórbico, disminuye el pH urinario y aumenta la excreción de fármaco básico, como la amfetamina. Un término importante en la eliminación es el de *aclaración*, que se define como el volumen de plasma que por su paso por el riñón libera fármaco por unidad de tiempo. Este valor nos indica el estado de los procesos de filtración, reabsorción y excreción.

Excreción biliar

A través de la bilis se eliminan sustancias básicas, ácidas y neutras. Los fármacos que utilizan esta vía tienen un elevado peso molecular, pueden estar conjugados, sobre todo con el ácido glucourónico. Por otra parte, los fármacos eliminados por la bilis pasan al intestino, donde pueden reabsorberse volviendo a la circulación sanguínea; es lo que se conoce como *circulación enterohepática*. Este sistema alarga la vida del fármaco (morfina, cloranfenicol).

Otras vías

Excreción pulmonar. Elimina los anestésicos volátiles a través del aire espirado. En secreciones bronquiales se pueden encontrar yoduros. El alcohol espirado es útil para el índice de alcoholemia, ya que es un método no invasivo para estimar la concentración en sangre.

Excreción por leche materna. Se elimina poca cantidad de fármaco, pero es importante porque es suficiente para que afecte al lactante. La leche materna tiene un pH ácido y los fármacos con carácter básico se ionizan y se eliminan por la misma y no vuelven a la circulación. También se concentran los fármacos liposolubles, como la morfina, que pasa al lactante produciendo síndrome de dependencia en el bebé.

Excreción salival. El fármaco eliminado por esta vía es reabsorbido en el tubo digestivo. Se puede usar para controlar las concentraciones del fármaco.

Excreción cutánea. Tiene poca importancia cuantitativa, pero es importante en la detección de metales pesados en medicina forense. Por la piel se eliminan múltiples sustancias, como el arsénico y los yoduros y bromuros.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003.
- Molina JV, Nistal JC, Tauste MI. Farmacocinética: absorción, transporte, distribución, metabolismo y eliminación. En: Castells S, Hernández M. Farmacología en enfermería. 1.ª ed. Madrid: Harcourt; 2000. p. 21-31.
- Stockley I. Interacciones farmacológicas. 1.ª ed. Barcelona: Pharmaceutical Press; 2004.



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

7. En cuanto al metabolismo de fármacos, es cierto que:

- La conjugación con ácido glucurónico produce compuestos más apolares.
- El citocromo P450 está implicado en procesos de fase II.
- Los metabolitos de los fármacos siempre son inactivos.
- La función principal de los procesos de fase II es la obtención de compuestos más polares.
- Únicamente se consigue la inactivación de fármacos en los hepatocitos.

8. La absorción de los compuestos activos:

- Se produce principalmente en el estómago.
- Se puede ver afectada por los alimentos u otros compuestos activos.
- La forma farmacéutica también afecta: se absorbe más rápidamente el contenido de los comprimidos que el de los jarabes.

- d) Se conoce como efecto de primer paso a la pérdida de fármaco por degradación de las enzimas digestivas.
- e) El tamaño de la molécula, su pKa o su liposolubilidad no afectan para el paso a través de la membrana.

9. El volumen de distribución:

- a) Es un valor real de la cantidad de agua plasmática en la que se diluye el fármaco en el organismo.
- b) En el caso de la digoxina, el volumen de distribución será menor respecto al volumen real, ya que se une fuertemente a proteínas intracelulares.
- c) Es una relación entre la cantidad de fármaco administrado y la concentración plasmática.
- d) El agua intersticial del SNC forma parte del compartimento central para aquellos fármacos que se encuentren ionizados al pH sanguíneo.
- e) Aquellos compuestos que se unen fuertemente a proteínas plasmáticas se eliminan más rápidamente.

10. La respuesta correcta sobre la distribución de fármacos es:

- a) Los fármacos no liposolubles penetran por las membranas, consiguiendo una buena distribución.
- b) El fármaco se une a la albúmina, siendo activo farmacológicamente.
- c) Los fármacos básicos se unen principalmente a la albúmina.
- d) Dos fármacos pueden sufrir interacciones debido a su unión a la albúmina
- e) Las opciones c) y d) son correctas.

11. La respuesta correcta sobre metabolismo es:

- a) Cuando un fármaco se metaboliza, se hace más liposoluble, lo que facilita su eliminación.
- b) Un fármaco, como consecuencia del metabolismo, puede aumentar, disminuir o incluso cambiar su actividad farmacológica.
- c) La inmadurez metabólica dificulta la eliminación del fármaco.
- d) Las opciones b) y c) son correctas.
- e) Todas las opciones son correctas.

12. La respuesta correcta sobre la eliminación de fármacos es:

- a) Los fármacos no polares se eliminan más rápidamente.
- b) Los fármacos que presentan una baja unión a proteínas presentan un bajo aclaramiento glomerular.
- c) Si se acidifica la orina disminuye la excreción de amfetamina.
- d) A través de la leche se eliminan fármacos básicos.
- e) Todas las respuestas son correctas.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE FÁRMACOS

J.V. Molina Igual, L. Pastó Cardona y L. Garrido Sánchez

OBJETIVOS

- Diferenciar los conceptos de afinidad, agonista, antagonista, actividad intrínseca e índice terapéutico.
- Señalar qué factores influyen en la respuesta farmacológica poniendo un ejemplo en cada uno de ellos.
- Indicar los distintos mecanismos de acción sistémica de fármacos.

INTRODUCCIÓN

Un fármaco es una sustancia que produce un cambio del funcionamiento fisiológico al interactuar con el organismo, siempre en el ámbito químico. Cuando afirmamos que el fármaco es capaz de modificar alguna actividad de la célula, lo que en realidad se desea demostrar es que el fármaco administrado no genera reacciones desconocidas por la célula, sino que puede estimular o inhibir procesos propios de ésta. Los fármacos pueden actuar a nivel sistémico, tisular, celular y molecular, pero para que un fármaco pueda producir un efecto tiene que interactuar en primer lugar con una *diana molecular*.

La diana o el blanco de la mayoría de los fármacos es una proteína, aunque para algunos fármacos es un componente macromolecular lipídico de una membrana, y otros actúan directamente sobre los ácidos nucleicos. Las dianas moleculares de los fármacos son: receptores, enzimas, moléculas portadoras, moléculas cotransportadoras, moléculas antitransportadoras, canales iónicos accionados por ligandos, canales iónicos accionados por voltaje, dianas peculiares (iones metálicos) y ácidos nucleicos.

La mayoría de los fármacos producen sus efectos al hacer blanco o diana sobre moléculas celulares, y para que estos efectos sean posibles, primero se asociará a macromoléculas; esta unión depende de su estructura molecular y genera siempre una *acción específica*. Sin embargo, para otros fármacos, como pueden ser los antiácidos o algunos anestésicos generales, su acción depende de sus propiedades fisicoquímicas, y son conocidos como fármacos con mecanismos de *acción inespecífica*.

Normalmente, al asociarse con moléculas celulares, los fármacos generan enlaces y uniones casi siempre *reversibles*, pero si la unión es muy intensa o el fármaco genera modificaciones muy importantes, como la función del ADN o del ARN, esta unión puede hacerse *irreversible*.

RECEPTORES FARMACOLÓGICOS

Las acciones de los fármacos se producen al interactuar con moléculas conocidas como receptores farmacológicos. Son estructuras macromoleculares de naturaleza proteica, asociadas a radicales lipídicos o hidrocarbonados, que se encuentran localizados en las membranas externas de las células, en el citoplasma y en el núcleo de la célula. Se consideran sensores en el sistema de comunicación química que coordina la función de todas las células del cuerpo. Pueden generar respuestas como consecuencia de una activación por un fármaco, a nivel del flujo de unión o de un segundo mensajero químico. Los mensajeros químicos son las hormonas o las sustancias transmisoras.

El receptor tiene dos funciones básicas: unir al ligando específico y generar la respuesta efectora.

Mecanismo de acción

Los requisitos básicos de un receptor son *afinidad* o probabilidad de que una molécula de un fármaco pueda interactuar con su receptor para formar el complejo fármaco-receptor, aun cuando la concentración de éste sea pequeña, y se debe a la formación de enlaces entre el fármaco y el receptor; y *especificidad*, o capacidad para discernir una molécula de otra, aun cuando sean parecidas. Alta afinidad y especificidad no implican eficacia, ya que para que ésta se produzca debe poseer la capacidad para modificar el receptor e iniciar una acción, de ahí que se diferencien los *fármacos agonista* (se unen al receptor y lo activan) y *antagonistas* (se unen al receptor, pero no lo activan). Otro concepto es el de *actividad intrínseca*, que es la medida de la efectividad biológica de un complejo fármaco-receptor, siendo una constante de proporcionalidad que relaciona la cantidad de complejos formados con la magnitud del efecto farmacológico. También existen efectos farmacológicos no mediados por receptores.

Así, algunos *diuréticos* actúan por medio de los cambios de osmoralidad en lugar de una interacción fármaco-receptor, son filtrados en los riñones pero no son reabsorbidos, lo cual lleva a la disminución de la retrodifusión del agua y a la diuresis resultante. Otros fármacos, como el cloruro de amonio y el bicarbonato de sodio, pueden usarse para cambiar el pH de los líquidos corporales.

En toxicología se utilizan sustancias quelantes para que se unan con iones de metales pesados tóxicos.

VALORACIÓN INDIVIDUAL E INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA

La variabilidad del efecto de un fármaco en un paciente se debe a que concentraciones diferentes del fármaco alcanzan el lugar de acción o a que existen respuestas fisiológicas distintas ante la misma concentración.

Factores de la variabilidad de la respuesta farmacológica

Se agrupan en tres categorías: edad, factores genéticos y reacciones idiosincrásicas.

Edad

Excreción renal. El motivo principal por el que la edad afecta a la acción farmacológica es que la función renal de los niños pequeños y de los ancianos es menos eficaz, por lo que los fármacos pueden producir efectos más intensos y prolongados en ambos extremos de la vida. La función renal en el recién nacido equivale al 20% del valor de un adulto, por lo que un recién nacido tarda hasta 7 días en igualar la función renal de un adulto. La función renal hasta los 20 años se mantiene normalizada y comienza a declinar lentamente, disminuyendo un 25% a la edad de 50 años y un 75% a la edad de 75 años. Por ejemplo, la vida media plasmática del antibiótico gentamicina tiene una vida media plasmática de 18 h en los recién nacidos prematuros, mientras que en el adulto tiene unas 2 h, y en el recién nacido a término, unas 6 h, lo que nos lleva a reducir y espaciar la dosis en los recién nacidos para evitar toxicidad de los fármacos.

Metabolismo farmacológico. En los niños prematuros, las enzimas microsómicas hepáticas están escasamente desarrolladas en comparación a como lo están en el adulto, y se necesitan unas 8 semanas o más para alcanzar el grado de actividad del adulto. Un ejemplo lo representa el síndrome del *niño gris* causado por el antibiótico cloranfenicol, por la falta de conjugación en el recién nacido acumulándose grandes cantidades. También es la causa por la que no se administra morfina durante el parto, pues sería transferida al recién nacido y, debido a que tiene una vida media larga, podría causar un cuadro de depresión respiratoria.

En personas de 70 años de edad puede llegar a incrementarse la vida media plasmática de un fármaco ansiolítico, como el diazepam, en torno a cuatro veces en relación con un joven de 20 años. Aparte de la disminución de la capacidad de metabolización farmacológica en las personas de más de 70 años. Otro factor que puede prolongar de forma acentuada la vida media plasmática de muchos fármacos es la hipotermia.

Variaciones en la sensibilidad. Hacen que la misma concentración plasmática de un fármaco causa efectos diferentes en individuos jóvenes y en ancianos. Así, los ansiolíticos, sedantes e hipnóticos, como las benzodiazepinas, producen un grado menor de sedación en los ancianos que en los jóvenes. Los fármacos hipotensores causan mayor disminución de la presión arterial y sensación de vértigo en las personas mayores que en los jóvenes. Las anfetaminas, que causan excitación y falta de sueño en los adultos, tienen efectos opuestos en niños hiperactivos.

Factores genéticos

Metabolismo farmacológico

Los trabajos de investigación farmacológica realizados en hermanos gemelos han hecho posible establecer que gran parte de la variabilidad individual en la vida media plasmática de algunos fármacos está genéticamente determinada. Los valores de la vida media plasmática de la fenilbutazona, antiinflamatorio no esteroideo, en gemelos idénticos son entre 2 y 22 veces menos variables que en mellizos. En otros estudios de población se demostró que los factores genéticos contribuyen sólo en parte a la variación observada, y el resto era consecuencia de factores fisiológicos que afectaron a la absorción o a la eliminación del fármaco, como pueden ser la motilidad gástrica, el pH del estómago, el flujo de orina y el pH urinario.

En el estudio de la velocidad de acetilación de la isoniazida (antituberculoso), después de administrar la misma dosis de este fármaco por vía oral, aproximadamente en la mitad de la población se detecta una concentración de menos de 1,5 $\mu\text{mol/l}$, mientras que en la otra mitad es de 2 a 5 $\mu\text{mol/l}$. La eliminación de la isoniazida depende de un proceso de acetilación hepático controlado por un único gen relacionado con la baja actividad de la acetiltransferasa hepática, existiendo una población de acetiladores rápidos y otra de acetiladores lentos, causando dos formas de toxicidad: hepatotoxicidad para los rápidos y neuropatía periférica para los lentos.

También se han descrito ciertas diferencias sexuales importantes en la velocidad y el modelo de metabolismo en animales, pero no resultan significativas en el hombre.

Las diferencias raciales también pueden ser importantes. Las razas orientales difieren de la caucásica en la metabolización del etanol, y también se ha demostrado que los pacientes orientales son más sensibles a los efectos cardiovasculares del propanolol, bloqueador beta no cardioselectivo, ya que metabolizan el fármaco de forma mucho más rápida que los de raza blanca.

Reacciones idiosincrásicas

Una *reacción idiosincrásica* es un efecto farmacológico anormal, que suele ser cualitativamente perjudicial y que se da en una pequeña proporción de individuos; en ocasiones son fatales y pueden tener lugar con dosis habituales o incluso con pequeñas dosis de un fármaco. Se considera que los factores genéticos pueden ser los responsables de esta reacción; por ejemplo, el fármaco anti-malárico primaquina, usado como coadyuvante de la cloquina para profilaxis de recaídas, es bien tolerada en la mayoría de los individuos, pero a entre un 5 y un 10% de los individuos varones de raza negra les causa una anemia grave.

La variabilidad es un grave problema cuando los fármacos se utilizan clínicamente y pueden provocar: falta de eficacia y efectos secundarios inesperados. Los tres ti-

pos principales de variabilidad del efecto de un fármaco son: farmacocinética, farmacodinámica, reacciones idiosincrásicas y reacciones de hipersensibilidad inmunológica.

MECANISMO DE ACCIÓN A NIVEL SISTÉMICO

Pulmones

Los fármacos con un mecanismo de acción tisular en el pulmón actúan sobre las vías respiratorias, la vascularización pulmonar y el sistema inmunitario en el pulmón. Así, una parte del tratamiento del asma es la prevención del broncoespasmo del músculo liso de las vías respiratorias. Esto puede lograrse de diferentes formas: *a)* moderación del proceso inmunitario como ocurre con los corticoides; *b)* presencia de autacoides que median la respuesta (antagonistas muscarínicos, antihistamínicos y antagonistas del leucotrieno), y *c)* relajación directa del músculo liso de las vías respiratorias.

La relajación del músculo liso bronquial puede lograrse indirectamente evitando la acción de sustancias vasoconstrictoras sobre sus receptores o produciendo relajación directa del músculo liso.

Cerebro

Los mecanismos de acción sobre el cerebro agrupan a diferentes tipos de células, organizaciones celulares y sustancias transmisoras. Cada neurona tiene el potencial de liberar, así como de interactuar con diversos neurotransmisores (acetilcolina, catecolaminas y otras aminas, aminoácidos y polipéptidos), y ellos actúan sobre muchos tipos y subtipos de receptores diferentes.

Tracto gastrointestinal

Los fármacos utilizados tienen acciones secretoras y sobre la motilidad o acciones sobre la microflora.

Estómago. Uno de los trastornos más comunes es la úlcera péptica, que se asocia a una bacteria patógena *Helicobacter pylori*, cuyas acciones necrotizantes se agudizan por el ácido gástrico y posiblemente por la hipermotilidad gástrica. Esta secreción está controlada por el nervio vago y hormonas como la gastrina. Por tanto, la acción para tratar la úlcera péptica es *antiácida* con mecanismos moleculares diferentes: *a)* tratamiento antibiótico con acciones letales sobre el organismo causante; *b)* antagonistas de la acetilcolina, y *c)* antihistamínicos- H_2 , antagonistas muscarínicos selectivos e inhibidores del transportador de K^+/H^+ , que reducen la secreción ácida.

Intestino delgado. La principal función del intestino delgado es la absorción de aminoácidos, azúcares y grasas, y no es una diana frecuente en los fármacos terapéuticos.

Intestino grueso. El intestino grueso prepara los desechos sólidos para su excreción en forma de heces. El contenido de agua del material que se encuentra en el intestino grueso se controla mediante la absorción de agua y del sistema nervioso, que, acoplado con el músculo liso del colon, asegura la correcta expulsión. Los principales trastornos del intestino grueso afectan al tránsito del contenido intestinal, el cual puede ser rápido (diarrea), o demasiado lento (estreñimiento).

Sistema nervioso autónomo periférico

Es el responsable de la interacción con diversos sistemas corporales y de su regulación. La acción de los fármacos puede estudiarse en términos por sus elementos principales: vía aferente (entrada), los elementos de integración central, y vía eferente (salida).

Vía aferente. La vía aferente es la que lleva información desde los sensores (receptores) a la médula espinal y al resto del sistema nervioso central (SNC), para que posteriormente sea transmitida a los órganos efectores mediante nervios eferentes.

Vía eferente. Los nervios eferentes se originan en el tronco encefálico y en diversas zonas de la médula espinal. Una vez abandonan el SNC, ya no existen ganglios, y los axones de los nervios motores van desde el SNC al músculo esquelético. Esta vía se divide a su vez en tres tipos en función de la autonomía y de los neurotransmisores implicados: sistema parasimpático o colinérgico, sistema simpático o adrenérgico y sistema no adrenérgico no colinérgico.

La acetilcolina es el neurotransmisor liberado por los terminales presinápticos en los ganglios autónomos y en las terminaciones nerviosas presinápticas situadas en el órgano efector, uniéndose la acetilcolina con los receptores colinérgicos (muscarínicos y nicotínicos). El sistema adrenérgico es el relacionado con productos de la médula suprarrenal (adrenalina y noradrenalina) y dopamina, el cual inerva muchas partes del organismo, pero en particular el intestino, corazón, pulmones y vasos sanguíneos.

En el sistema no adrenérgico no colinérgico no está claro cuáles son los neurotransmisores, y se ha propuesto que el óxido nítrico es el principal neurotransmisor de este tipo de nervios.

Los fármacos que interactúan con la vía aferente se agrupan en: *a)* los que puedan interferir en la síntesis y el almacenamiento de la acetilcolina; *b)* los que interfieran en el sistema de transporte de la colina; *c)* los que bloqueen la transmisión del sistema nervioso autónomo (bloqueadores ganglionares); *d)* simpaticomiméticos (agonistas); *e)* inhibidores de la enzima monoaminoxidasa 1 (IMAO-1); *f)* los que interfieren en el almacenamiento de la noradrenalina en las vesículas, y *g)* los que interrumpen el proceso que conduce a la liberación de las vesículas de noradrenalina.

Sistema nervioso central

Su control es complejo y conlleva una complicada regulación. La información que llega al SNC desde las vías aferentes es integrada en diversos niveles, y el cerebelo desempeña el papel principal. El sistema nervioso motor puede ser interferido de forma similar al autónomo.

Sistema sanguíneo

Sistema de coagulación. La activación de la coagulación o fibrinólisis requiere la formación de factores esenciales a partir de proteínas precursoras en la sangre por medio de una cascada compleja.

Sistema hematopoyético. Sintetiza células sanguíneas y sus precursores en la médula ósea, y los distribuye en el organismo. También ejerce funciones de renovación de células rojas cuando son defectuosas o han superado su plazo de vida normal.

RELACIÓN ENTRE EFECTOS ADVERSOS Y EFECTOS BENEFICIOSOS

El objetivo final de la farmacología es utilizar fármacos que posean *eficacia*, pero que no produzcan *efectos adversos*. Este objetivo ideal sólo se logra rara vez, pues se producen efectos indeseables con todos los fármacos dependiendo de la dosis. La respuesta del paciente cuando se le administra un fármaco está influida por el fármaco, así como por factores genéticos e inmunológicos.

Un fármaco se puede clasificar en relación con su efecto principal, aunque se puedan producir múltiples efectos. Por ello, se habla de *selectividad de un fármaco*, que se refiere al grado con que un fármaco actúa en una zona determinada en relación con todos los posibles sitios de interacción.

Para evaluar de forma cuantitativa los riesgos y beneficios relativos a la administración de un fármaco, se utiliza el *índice terapéutico*, que indica el margen entre la dosis que produce los efectos tóxicos y la dosis que produce los efectos terapéuticos deseados. Otros términos que expresan las relaciones entre los efectos deseados y los efectos tóxicos son la *relación beneficio/riesgo* y el *margen de seguridad*.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Molina JV, Nistal JC, Tauste MI. Mecanismo de acción de fármacos e interacción de fármacos-receptor. En: Castells S, Hernández M, editores. Farmacología en enfermería. 1.ª ed. Madrid: Harcourt; 2000. p. 33-8.
- Page CP, Curtis MJ, Sutter MC. Principios generales de la acción farmacológica. En: Farmacología integrada. Madrid: Harcourt Brace España; 1999. p. 17-50.
- Pazos A. Acciones de los fármacos I. Interacciones fármaco y receptor. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. Farmacología Humana. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 7-18.
- Rang HP, Dale MM. Farmacología. Madrid: Churchill & Livingstone España; 1995.
- Taylor MNF, Reide PJW. Lo esencial en farmacología. Madrid: Harcourt Brace España; 1999.



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

13. Para que un fármaco sea eficaz, debe:

- a) Interaccionar con una diana molecular.
- b) Poseer alta afinidad y especificidad por el receptor al que se une.
- c) Poseer baja actividad intrínseca.
- d) Poseer alto índice terapéutico.
- e) Poseer alto margen de seguridad.

14. La acción farmacológica, en cuanto a metabolismo, puede verse alterada en:

- a) Ancianos.
- b) Diferencia de razas.
- c) Patología hepática y/o renal.
- d) Las opciones a) y c) son correctas.
- e) Todas las opciones son correctas.

15. El mecanismo de acción de un fármaco puede ser:

- a) Molecular.
- b) Tisular.
- c) Celular.
- d) Todas las respuestas anteriores son correctas.
- e) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta.

16. El tratamiento de la úlcera péptica se lleva a cabo a través de uno de los siguientes mecanismos de acción. Señalar a cuál se refiere.

- a) Antibioterapia para erradicar *H. pylori*.
- b) Antihistamínicos H₂ o inhibidores de la bomba de H⁺.
- c) Antiácidos sistémicos y protectores de la mucosa gástrica, como sucralfato.
- d) Las opciones a) y b) son correctas.
- e) Todas las respuestas son correctas.

17. ¿Qué determina el índice terapéutico de un fármaco?

- a) Relación entre sus efectos deseables e indeseables.
- b) Grado de eficacia.
- c) Grado de especificidad.
- d) Dosis terapéutica.
- e) Dosis por encima de la cual se ejercen sus acciones terapéuticas.

18. La función de un receptor es:

- a) Provocar movimientos iónicos y modificar los potenciales bioeléctricos de las membranas celulares.
- b) Provocar cambios enzimáticos celulares.
- c) Alterar síntesis de proteínas.
- d) Todas las respuestas anteriores son correctas.
- e) Las opciones a) y b) son correctas.

SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS Y FARMACOVIGILANCIA

J.A. Martín Conde, B. Santana Expósito y L. Álvarez Rubio

OBJETIVOS

- Definir el concepto de seguridad de los medicamentos.
- Identificar la estructura del Sistema Español de Farmacovigilancia.
- Diferenciar los diversos mecanismos de producción de reacciones adversas.
- Conocer la terminología y metodología empleadas en la farmacovigilancia.

INTRODUCCIÓN

El concepto de *seguridad de los medicamentos* ha experimentado cambios importantes en los últimos años. Diversos estudios han puesto de manifiesto que la morbilidad producida por los medicamentos es muy elevada y, lo que es más alarmante, que este problema se debe en gran medida a fallos o errores que se producen durante su utilización clínica. Esta nueva etapa implica el reconocimiento de que los fármacos, además del riesgo intrínseco de producir *reacciones adversas* cuando se utilizan en condiciones apropiadas, provocan también numerosos efectos nocivos por *fallos o errores* que se producen durante todo el complejo proceso de su utilización clínica.

Un medicamento se comercializa cuando se dispone de suficiente información para valorar su relación beneficio/riesgo de forma favorable, la cual se deduce de las diferentes etapas de investigación y desarrollo del fármaco. Aunque los ensayos clínicos (en los que se basa la decisión de autorización o no de la comercialización de un nuevo medicamento) detectan graves e importantes *reacciones adversas a medicamentos*, presentan importantes limitaciones (tabla 4-1). En este contexto, la reciente Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios otorga un especial protagonismo al Sistema Español de Farmacovigilancia del Sistema Nacional de Salud, con un enfoque más innovador, que incorpora el concepto de farmacoepidemiología y gestión de los riesgos, y la garantía de seguimiento continuado del equilibrio entre beneficio y riesgo de los medicamentos autorizados.

SEGURIDAD DE LOS FÁRMACOS. TERMINOLOGÍA

Los acontecimientos adversos derivados del uso clínico de los medicamentos se han convertido en una cuestión

TABLA 4-1. Limitaciones de los ensayos clínicos para la detección de reacciones adversas

Suelen realizarse con relativamente pocos pacientes (< 5.000 pacientes)
Se llevan a cabo en poblaciones seleccionadas, excluyéndose a niños, embarazadas, ancianos, pacientes con enfermedades que puedan alterar la farmacocinética y/o farmacodinámica del producto
Se llevan a cabo en estrictas condiciones de control, que no es la práctica clínica habitual
El tiempo de exposición al medicamento suele ser corto, lo que impide detectar reacciones que aparecen de forma tardía

prioritaria en la política sanitaria. Dos informes publicados por el Institute of Medicine of the National Academy on Sciences de Estados Unidos (*To err is human: building a safe health system* y *Crossing the quality chasm*) han puesto de manifiesto la importante repercusión asistencial de los acontecimientos adversos causados por los errores clínicos y, en particular, los asociados al uso de medicamentos, por ser uno de los más prevalentes. En el estudio *To err is human* se estimó que los errores de medicación causaron 7.000 muertes en Estados Unidos; ocasionaron una de cada 854 muertes en pacientes hospitalizados y una de cada 131 muertes en pacientes no hospitalizados; y produjeron acontecimientos adversos en el 2% de los pacientes hospitalizados, incrementando en 4.700 dólares el coste medio de la estancia hospitalaria, en un hospital de 700 camas, con un gasto adicional de dos billones de dólares. El mensaje de estos informes, así como de otros muchos estudios publicados, es que estos sucesos ocurren porque hay múltiples fallos en los componentes del sistema sanitario actual, y lo más importante es que son prevenibles.

La complejidad del denominado «sistema de utilización de los medicamentos», que incluye los procesos de selección, prescripción, validación, dispensación, administración y seguimiento, es cada vez mayor, lo que conlleva un mayor riesgo de que se produzcan errores y de que éstos, a su vez, causen efectos adversos a los pacientes. En la actualidad se considera que para mejorar la seguridad del tratamiento no sólo es necesario desarrollar medicamentos seguros, sino también crear sistemas de utilización a prueba de errores, provistos de las medidas y dispositivos de seguridad necesarios para reducir al máximo los errores en sus procesos o garantizar que, si éstos ocurren, no alcancen y lleguen a tener consecuencias negativas en los pacientes.

Aún existe una cierta confusión sobre los términos utilizados para denominar a los distintos efectos negativos producidos por los fármacos, lo cual dificulta enormemente el conocimiento de la incidencia real de estos efectos y la comparación de los resultados obtenidos en los diferentes estudios. La terminología más aceptada es la que se explica a continuación.

Acontecimiento adverso por medicamentos. Cualquier daño, grave o leve, causada por el uso (incluyendo la falta de uso) de un medicamento o cualquier daño resultante del uso clínico de un medicamento.

Error por medicación. Cualquier incidente prevenible que puede perjudicar al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, los productos, los procedimientos o los sistemas, incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización.

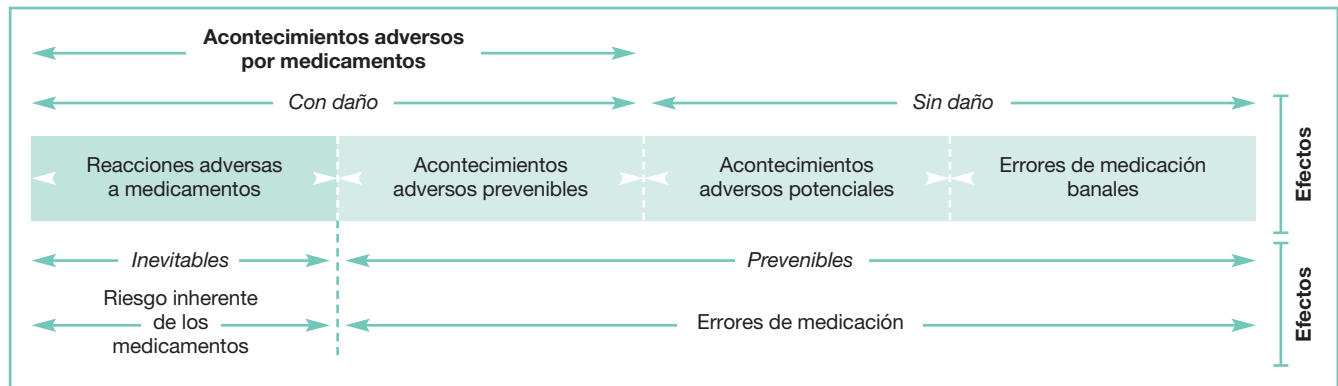
Acontecimiento adverso potencial. Es un error por medicación grave que podría haber causado un daño, pero que no lo llegó a causar, bien por suerte o bien porque fue interceptado antes de que llegara al paciente. En la figura 4-1 se recoge un esquema gráfico de la relación entre acontecimientos adversos por medicamentos y errores por medicación. A su vez, los acontecimientos adversos por medicamentos pueden clasificarse en dos tipos: a) prevenibles: los causados por errores por medicación. Suponen, por tanto, daño y error, y b) no prevenibles: los que se producen a pesar de un uso apropiado de los medicamentos (daño sin error) y se corresponden con las denominadas reacciones adversas a medicamentos.

Reacción adversa a medicamentos. La Organización Mundial de la Salud la define como «todo efecto perjudicial y no deseado que se presenta después de la administración de un medicamento a las dosis habitualmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o con objeto de modificar una función biológica». Las reacciones adversas a medicamentos no suponen un mal uso de los medicamentos; es decir, no se producen por un error. No obstante, con frecuencia se emplea este término como sinónimo de acontecimientos adversos por medicamentos, lo cual da lugar a equívocos y no permite delimitar claramente las diferencias entre ambos términos en lo que se refiere a las posibilidades de prevención.

FARMACOVIGILANCIA

Durante la década de 1960, la talidomida, ampliamente prescrita para controlar las náuseas del embarazo, produjo deformidades en las extremidades (focomelia) en miles de recién nacidos. A finales de la década de 1990, la autorización de varios medicamentos fue revocada por problemas de seguridad. Recordemos el antidiabético oral troglitazona o el anorexígeno fenfluramina, cuya prohibición por alteraciones graves de las válvulas cardíacas fue seguida por la retirada de otros muchos anorexígenos; o la cisaprida (Prepulsid®), asociada a más de 100 muertes en Canadá y Estados Unidos y no retirada del mercado hasta muy recientemente. En el año 2002,

FIGURA 4-1. Terminología de los acontecimientos adversos por medicamentos.



Adaptada por Otero MJ. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. Farm Hosp. 2000.

en un estudio publicado en *JAMA* se mostró que uno de cada 10 fármacos que se pusieron a la venta en Estados Unidos entre 1975 y 1999 ocasionó efectos secundarios graves e inesperados después de su comercialización y que, finalmente, 16 tuvieron que retirarse del mercado. A estos problemas siguieron otros, de mayor envergadura, como la rabdomiólisis de la cerivastatina, la demostración de los riesgos de las indicaciones usuales para la terapia hormonal sustitutiva en mujeres menopáusicas, o los problemas con los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina en la población pediátrica. Hasta llegar al caso del rofecoxib (Vioxx®), en el que tras apreciar, en un ensayo con sólo 3.000 pacientes, índices de riesgo inaceptables que habían pasado desapercibidos para los mecanismos vigentes de autorización y farmacovigilancia, sus fabricantes suspendieron la comercialización del producto.

Concepto y marco legal

Las limitaciones de los ensayos clínicos justifican la necesidad de velar por la seguridad de los medicamentos una vez comercializados. Así, la *farmacovigilancia* se define como la actividad de salud pública que tiene como objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos disponibles en el mercado, permitiendo así el seguimiento de sus posibles efectos adversos. La farmacovigilancia es una responsabilidad compartida por las autoridades competentes, los titulares de la autorización de comercialización y los profesionales sanitarios. El Real Decreto 711/2002, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, es el marco normativo que define las obligaciones de cada uno de los fármacos implicados y asegura una comunicación efectiva entre ellos. Así, según el artículo 7, «Los médicos, farmacéuticos, enfermeros y demás profesionales sanitarios tienen la obligación de: a) notificar toda sospecha de reacción adversa de la que tengan conocimiento durante su práctica habitual y enviarla lo más rápidamente posible al órga-

no competente en materia de farmacovigilancia de la comunidad autónoma correspondiente, mediante el formulario de recogida de sospechas de reacciones adversas (tarjeta amarilla)».

Estructura del Sistema Español de Farmacovigilancia

El Sistema Español de Farmacovigilancia, que coordina la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (<http://www.agemed.es>) integra las actividades que las administraciones sanitarias realizan de manera permanente y continuada para recoger, elaborar y procesar toda la información útil para la supervisión de medicamentos y, en particular, la información sobre reacciones adversas a los medicamentos, así como para la realización de cuantos estudios se consideren necesarios para evaluar la seguridad de los mismos. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios evaluará la información recibida del Sistema Español de Farmacovigilancia, así como de otras fuentes de información. Los datos de reacciones adversas detectadas en España se integrarán en las redes europeas e internacionales de farmacovigilancia (fig. 4-2).

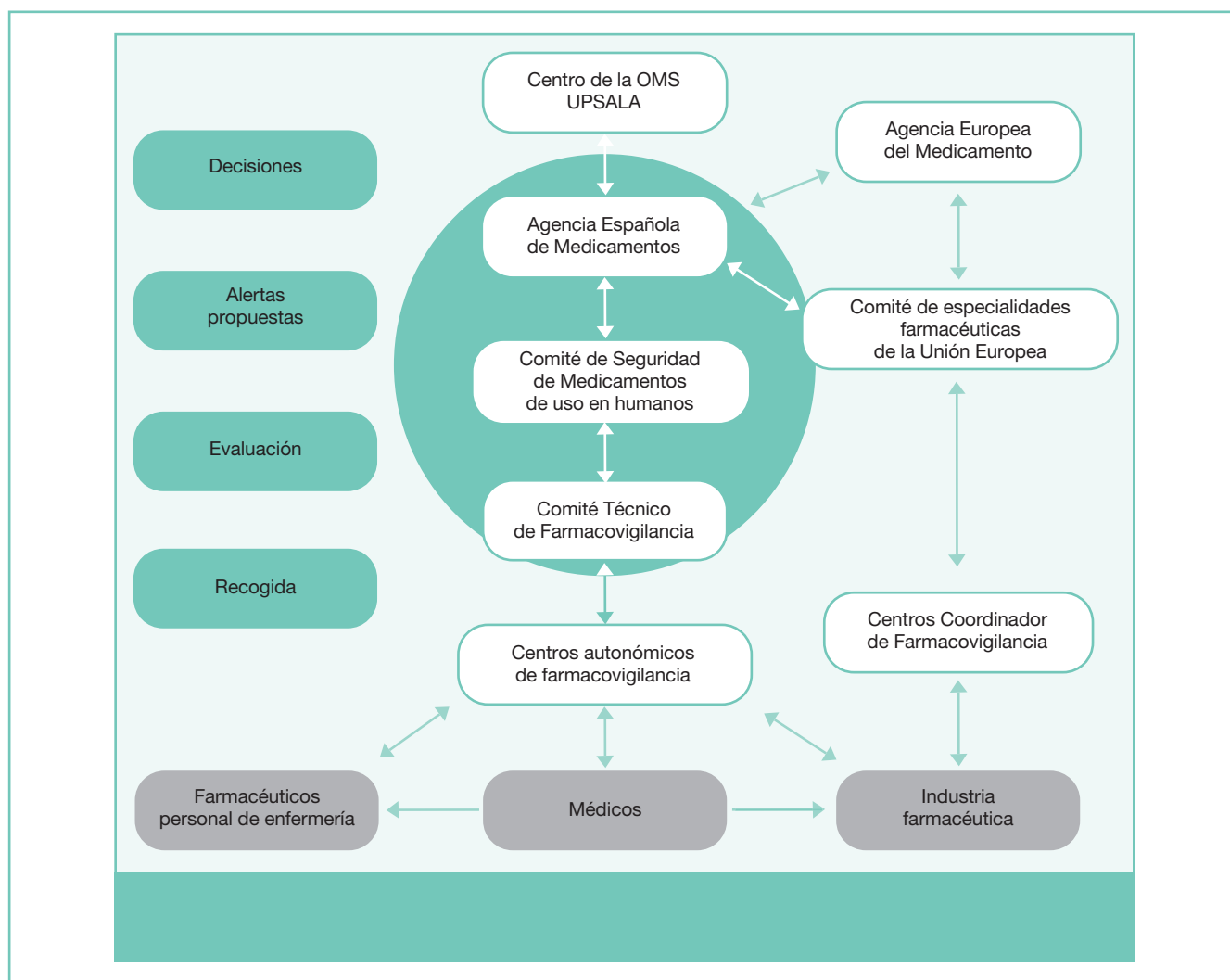
Métodos de farmacovigilancia

Son varios los sistemas y métodos empleados en farmacovigilancia. Todos ellos presentan sus ventajas e inconvenientes, y deberá elegirse el sistema dependiendo del tipo de investigación o estudio que vaya a llevarse a cabo.

Sistemas de notificación espontánea

Los sistemas de notificación espontánea son aquellos en que se deja al libre arbitrio del profesional sanitario la comunicación de un acontecimiento clínico que en su opinión podría deberse a un efecto adverso causado por medicamentos. Para facilitar dicha notificación, se ha diseñado un formulario denominado *tarjeta amarilla* (fig. 4-3). Es-

FIGURA 4-2. Estructura y funcionamiento del Sistema Español de Farmacovigilancia.



tos métodos se encuentran en funcionamiento en numerosos países debido a su comodidad, sencillez, bajo coste relativo y rendimiento aceptable. Además, a diferencia de otras técnicas de farmacovigilancia, comienzan inmediatamente después de la comercialización de un fármaco nuevo, continúan indefinidamente y cubren toda la población de pacientes que reciben el fármaco. El principal inconveniente es que genera pocas notificaciones y no permite estimaciones de incidencia. Otra limitación es la dificultad que tiene el profesional sanitario para reconocer reacciones a fármacos no identificadas con anterioridad. La mayoría de los efectos indeseados son cuadros que no se diferencian clínicamente de otras enfermedades. Algunas reacciones adversas a medicamentos, que en la actualidad son bien conocidas, no se reconocieron inmediatamente en su momento; por ejemplo, los efectos oftalmológicos de los bloqueadores beta o la tos que producen los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. En ocasiones, basta un solo informe espontáneo para reconocer una reacción adversa nueva.

Esto suele ocurrir en el caso de reacciones iatrogénicas agudas, tales como la anafilaxia casi inmediata a la administración de un fármaco. Sin embargo, en la mayoría de los casos las comunicaciones espontáneas no identifican una reacción adversa, sino que únicamente indican la sospecha de una reacción adversa nueva, es decir, generan una hipótesis, pero habitualmente no demuestran una relación causal entre el fármaco y la reacción adversa. En estas condiciones, las hipótesis que se derivan de los informes espontáneos pueden confirmarse mediante otros estudios y pruebas.

Se pueden notificar todas las sospechas de reacción adversa, pero el Centro Nacional de Farmacovigilancia recomienda que se ponga especial interés en: *a*) sospechas de reacciones adversas graves y/o inesperadas, y *b*) medicamentos nuevos (primeros 5 años desde su autorización). Se considera una reacción grave aquella que ocasiona la muerte, ponga en peligro la vida, exija la hospitalización, ocasione una discapacidad o invalidez, constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento o

FIGURA 4-3. Tarjeta amarilla.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A UN MEDICAMENTO

Por favor, notifique las reacciones adversas a fármacos recientemente introducidos en el mercado. También las reacciones graves o raras a otros fármacos. Se consideran medicamentos las vacunas, los productos estomatológicos y quirúrgicos, los DIU, las suturas, las lentes de contacto y los líquidos. En el caso de las vacunas, indique el número de lote.

No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.

NOMBRE DEL PACIENTE _____ (Los datos de identificación del paciente permiten saber si se ha repetido alguna reacción; esta información será tratada de manera estrictamente confidencial)				Paciente hospitalizado No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>
Núm. de historia clínica	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Sexo M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	Peso (kg) _____ Edad _____	

MEDICAMENTO* (indique el nombre comercial)	Dosis diaria y vía de administración	Fechas		Motivo de la prescripción
		Comienzo	Final	

* En la primera línea notifique el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción. Si cree que hay más de uno, ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos. Notifique los demás fármacos, incluidos los de auto-medicación, tomados en los 3 meses anteriores.

REACCIÓN	Fechas		Desenlace (recuperado, mortal, secuelas, etc.)
	Comienzo	Final	

OBSERVACIONES ADICIONALES

MÉDICO FARMACÉUTICO ENFERMERA QUE NOTIFICA (esta información será tratada de manera estrictamente confidencial)

Nombre _____
 Dirección _____
 Población _____
 Teléfono _____
 E-mail _____

Necesito que me envíen más tarjetas
 Deseo recibir más información sobre las reacciones notificadas hasta ahora para este fármaco
 También puede notificar por teléfono

.....
Firma
...../...../.....
Fecha

cualquier otra que se considere importante desde el punto de vista clínico.

Métodos de vigilancia intensiva

A diferencia de los métodos voluntarios, los sistemas de vigilancia intensiva tienen la particularidad de ser métodos activos de obtención de información clínica. Todos tienen en común fijar *a priori* los objetivos, consistentes en estudiar una determinada población, recogiendo todos los acontecimientos que les suceden, aunque aparentemente no estén directamente relacionados con medicamentos. Se trata del enfoque más activo y clínico de la farmacovigilancia y, por consiguiente, el más completo. Estos métodos intensivos pueden ser sistemas centrados en el paciente (en los que se selecciona un grupo de pacientes y se controlan todos los fármacos que reciben, registrando cualquier hecho anómalo que se produzca susceptible de ser una reacción adversa a medicamentos) o centrados en el medicamento (se controla a todos los pacientes del grupo seleccionado a los que se les administra, y se registran todas las reacciones adversas que se produzcan, conocidas o no). En ambos casos pueden ser prospectivos o retrospectivos.

Estudios observacionales de farmacovigilancia

Se trata de estudios epidemiológicos en los que el investigador no interviene, no controla las variables sino que anota aquello que ocurre de forma natural. Podríamos decir que el diseño de una observación epidemiológica y de un experimento clínico es el mismo, pero solamente en el segundo caso se modifica la realidad. Existen dos tipos: estudios de cohorte y estudios caso-control.

Estudios de vigilancia poscomercialización (post-marketing surveillance)

Son estudios de cohortes para monitorizar la seguridad de los fármacos en el primer período poscomercialización. Los realizan las compañías farmacéuticas con la colaboración de médicos, a los que solicitan los detalles del seguimiento de los diez primeros pacientes a los que han prescrito el fármaco nuevo. También pueden solicitar datos similares sobre pacientes de control que tomen un fármaco comparativo en concreto. El principal problema es la falta de un grupo de control que permita estimar el riesgo.

Monitorización de acontecimientos relacionados con la prescripción

Es un sistema de farmacovigilancia intensiva de los fármacos recién comercializados. Este sistema se diseñó como complemento al programa de la «tarjeta amarilla» para realizar una monitorización más profunda durante la prime-

ra etapa de permanencia de un producto en el mercado. Se identifican los pacientes expuestos al fármaco mediante la tramitación de recetas por organismos oficiales. Una vez detectadas las recetas, se envía al médico prescriptor un cuestionario en el que se solicita que comunique cualquier acontecimiento que tenga lugar durante el tratamiento o después de éste.

Fusión de registros clínicos

Recogen en una gran base de datos todos los informes sobre los acontecimientos médicos ocurridos en una determinada población junto con los tratamientos recibidos, tanto en el ámbito extrahospitalario como en el hospitalario.

Mecanismos de aparición de reacciones adversas

En la clasificación alfabética de la tabla 4-2 se resumen los diferentes mecanismos de reacciones adversas atribuibles a un fármaco. Atendiendo a su patogenia, las reacciones adversas pueden clasificarse en los grupos que se explican a continuación.

Dependientes del fármaco (relacionadas con la dosis)

Corresponden a respuestas farmacológicas exageradas y, por tanto, predecibles por el perfil de acciones del fármaco. Pueden afectar el órgano diana u otros órganos y por lo general se identifican antes de la comercialización del fármaco; por ejemplo, la aparición de hemorragias en el tratamiento de anticoagulantes orales o la hipotensión ortostática por bloqueadores alfaadrenérgicos. En general son predecibles y evitables. Las diferencias interindividuales frente a una misma dosis pueden explicarse en relación con la existencia de numerosos factores farmacocinéticos (enfermedad hepática, renal, cardíaca, variaciones farmacogenéticas) y farmacodinámicos que pueden modificar la concentración de un fármaco en los sitios activos. Dependiendo del mecanismo de aparición, se puede diferenciar entre: *a*) efectos colaterales (*side effects*): se producen a las dosis habituales y son consecuencia de la multiplicidad de efectos que pueden derivarse de una acción farmacológica o de su falta de especificidad. Los antidepresivos tricíclicos deben su acción antidepresiva a una inhibición de la recaptación de monoaminas cerebrales, pero a la vez poseen acciones anticolinérgicas no deseables, que se manifiestan como sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria, etc. y, antagonismo de receptores adrenérgicos, lo cual ocasiona la aparición de la hipotensión ortostática, y *b*) efectos secundarios: se producen como consecuencia de la acción farmacológica primaria, también a las dosis comunes, pero no forman parte de la propia acción. Un ejemplo clásico es la aparición de diarrea por fármacos antibacterianos.

TABLA 4-2. Clasificación de las reacciones adversas a los medicamentos

Tipo	Tipo de efecto	Definición	Ejemplos
A	<i>Augmented</i>	Efectos predecibles y evitables. Dependientes de la dosis. Comunes y rara vez fatales	Bradycardia por bloqueadores beta Hemorragia por anticoagulantes Hipoglucemia por insulina
B	<i>Bizarred</i>	Efectos inesperados, diferentes de las acciones conocidas del fármaco. Alta tasa de morbimortalidad. Poco frecuente	Hepatitis aguda por halotano Anafilaxis por penicilina Mielosupresión por cloranfenicol
C	<i>Chronic</i>	Ocurren sólo con tratamientos prolongados (no con dosis únicas)	Síndrome de Cushing por corticoides Discinesia orofacial por fenotiacinas Disfunción colónica por laxantes
D	<i>Delayed</i>	Ocurren mucho tiempo después del tratamiento, incluso en los hijos de pacientes	Malformaciones fetales por isotretionina administrada en el embarazo Cáncer secundario al tratamiento con fármacos alquilantes Carcinoma de vagina en las hijas de mujeres que tomaron dietilebestrol en su embarazo
E	<i>End-of-treatment effects</i>	Ocurren por la interrupción en la toma de un fármaco, especialmente si es súbita	Angina inestable por retirada súbita de bloqueadores beta Insuficiencia adrenocortical al interrumpir el tratamiento con corticoides Convulsiones al retirar fenitoína

No relacionados con la dosis

Reacciones alérgicas o inmunológicas. Se trata de una respuesta anormal, completamente distinta de la acción farmacológica y que no se observa en la primera administración, sino que requiere un contacto sensibilizante previo con el fármaco y, posteriormente, otro contacto que desencadena la reacción. Pueden ser producidas por los fármacos o sus metabolitos. Las manifestaciones alérgicas son muy variadas y dependerán del mecanismo de acción implicado en su aparición, abarcando desde cuadros leves hasta muy graves (*shock* anafiláctico, síndrome de Lyell).

Reacciones idiosincrásicas. Las respuestas pueden ser cualitativas o cuantitativamente diferentes a las esperadas y están provocadas por la singular dotación enzimática del individuo, determinada genéticamente, apareciendo sin necesidad de contacto previo con el fármaco que las origina. Entre los casos mejor documentados se encuentra el de aquellos individuos con un déficit de colinesterasa plasmática que hidroliza la succinilcolina, un bloqueador neuromuscular que se utiliza como coadyuvante de la anestesia quirúrgica. La transmisión de esta anomalía suele ser hereditaria. También se describe el broncoespasmo por antiinflamatorios no esteroideos.

Dependencia de fármacos. El desarrollo de una necesidad de empleo continuado de un fármaco constituye un efecto no deseado, que se presenta con algunos fármacos (opiáceos, benzodiazepinas, etc.) y en determinados individuos. Cuando este proceso se ha desarrollado, el individuo tiene que recurrir al empleo del fármaco cuya supresión provoca trastornos psíquicos y físicos. Los rasgos

que definen la dependencia a diferentes fármacos son el desarrollo o no de tolerancia y la dependencia física, causante del síndrome de abstinencia por supresión. La dependencia psíquica siempre está presente.

Situaciones especiales

Embarazo. Teratogenia y toxicidad neonatal. Además de la acción directa que las sustancias teratógenas ejercen sobre el embrión en desarrollo, puede haber un mecanismo genético detrás de la aparición de una malformación genética.

Carcinogénesis. La capacidad de desarrollar cáncer por algunos medicamentos es difícil de predecir con seguridad en las pruebas preclínicas, ya que su aparición requiere un contacto prolongado. Sólo los estudios de farmacovigilancia, dirigidos expresamente a detectar este problema, pueden ir determinando de forma paulatina el potencial carcinogénico de un fármaco.

Imputabilidad de efectos adversos

La mayoría de los efectos indeseados de los medicamentos son cuadros que no se diferencian clínicamente de otras patologías. En el estudio de las reacciones adversas a medicamentos es fundamental el establecimiento de una relación causal entre el fármaco sospechoso y el hecho clínico observado. El objetivo de los métodos de estudio de imputabilidad es hallar la relación entre causa (medicamento) y efecto (reacciones adversas), de modo que éste pueda ser llevado a cabo por distintos eva-

luadores con alto índice de acuerdo y reproducibilidad. Se dispone de métodos estandarizados consistentes en cuestionarios para determinar el grado de causalidad de las reacciones adversas. El resultado de la aplicación de estos métodos es la asignación de una categoría al efecto adverso en cuestión, que nos informará de la fuerza de la relación entre la administración del medicamento y la aparición de la relación adversa.

El método más utilizado para establecer la relación de causalidad es una modificación del algoritmo de Karch y Lasagna, que valora: *a)* la secuencia temporal entre el o los fármacos sospechosos y la aparición del cuadro clínico; *b)* la plausibilidad de la relación de causalidad, teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento; *c)* el desenlace de la reacción después de la retirada del fármaco; *d)* la eventual repetición del episodio clínico descrito con la readministración o reexposición al medicamento sospechoso, y *e)* la posibilidad de que la reacción sea una manifestación de la patología de base del paciente o se relacione con el motivo de la prescripción del fármaco. También contempla la posibilidad de información adicional con exploraciones complementarias dirigidas a descartar otras etiologías no farmacológicas.

De acuerdo con estos criterios, las reacciones adversas se clasifican como: definidas, probables, posibles y condicionales. Para una correcta aplicación de cualquier método de estudio de imputabilidad, ya sea estandarizado o no, será condición indispensable tener un grado de información suficiente del caso clínico en cuestión, y que deberá abarcar aspectos relacionados con el paciente, el fármaco y efecto adverso en sí (tabla 4-3).

TABLA 4-3. Factores necesarios para el estudio de causalidad

Paciente
Edad
Sexo
Condición clínica
Experiencias anteriores con el medicamento
Otras enfermedades/factores ambientales (causas alternativas)
Medicamentos
Medicamentos sospechosos y todo el resto de medicamentos en tratamiento
Dosis
Confirmación de la administración del medicamento antes del hecho clínico
Efecto adverso
Tiempo de latencia entre la administración del medicamento y el efecto adverso
Descripción completa del efecto adverso
Características del efecto adverso tras la suspensión del mismo
Características de la puesta en contacto con el medicamento si las hubiera

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Adams P. Farmacovigilancia: una responsabilidad compartida. Madrid: Churchill livingstone; 1992.
- Aranaz-Andrés JM. Sucesos adversos relacionados con el uso de medicamentos: ¿qué podemos aprender? *Med Clin (Barc)*. 2006;126:97-8.
- Aronson JK. Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. 15.ª ed. Amsterdam: Elsevier Science; 2006.
- Baena MI, Faus MJ, Marín R, Zarzuelo A, Jiménez J, Martínez J. Problemas de salud relacionados con los medicamentos en un servicio de urgencias hospitalario. *Med Clin (Barc)*. 2005; 124:250-5.
- Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen L, et al. Incidence of adverse drug events and potencial adverse drug events. Implications for prevention. *JAMA*. 1995;274:29-34.
- Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adversed drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA*. 1997;277: 301-6.
- Committee on Health Care in America. Institute of Medicine. Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
- Cos MA, Flórez J. Reacciones adversas a los medicamentos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. Farmacología humana. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 165-73.
- Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. To err is human: Building a safer health system. Committee on Health Care in America. Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press; 1999.
- Lazarou J, Porneranz BM, Corey PN. Incidence at adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1200-5.
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Madurga M, de Abajo FJ, Martín-Serrano G, Montero D. El sistema español de farmacovigilancia. En: Nuevas perspectivas de la Farmacovigilancia en España (grupo IFAS, editores). Madrid: IFAS; 1998.
- Martín MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con los medicamentos como causa del ingreso hospitalario. *Med Clin (Barc)*. 2002;118: 205-10.
- Otero-López MJ, Domínguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp*. 2000;24:258-66.
- Otero-López MJ, Martín R, Robles MD, Codina C. Errores de medicación En: Bonal J, Domínguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde E, editores. Farmacia hospitalaria. 3.ª ed. Barcelona: Doyma; 2002. p. 713-47.
- Otero-López MJ, Codina C, Tamés MJ, Pérez M, et al. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación. *Farm Hosp*. 2003;27:137-49.
- Otero-López MJ, Alonso-Hernández P, Maderuelo-Fernández JA, Garrido-Corro B, Domínguez-Gil A, Sánchez-Rodríguez A. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:81-7.
- Pirmohamed M, Alasdair M, Kitteringham N, Kevin B. Adverse drug reactions. *BMJ*. 1998;316:1295-8.
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott A, Walley T, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ*. 2004;329: 15-9.
- Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
- Rodríguez JM, Aguirre C. Farmacovigilancia. 1.ª ed. Bilbao: Universidad del País Vasco; 2004.



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

19. En relación con el concepto de seguridad de los medicamentos, señale la opción correcta:

- a) No incluye el concepto de reacciones adversas a medicamentos.
- b) Hace referencia exclusiva a los procesos de la administración de fármacos.
- c) En la actualidad se considera que los errores de medicación no son un problema de seguridad clínica.
- d) Implica reconocer que puede haber errores en todo el proceso de la cadena terapéutica del medicamento (prescripción-dispensación-administración).
- e) Ninguna de las opciones anteriores es correcta.

20. El objetivo de la farmacovigilancia es:

- a) Realizar estudios de eficacia tras la comercialización de los fármacos.
- b) Evaluar el impacto económico de los nuevos medicamentos.
- c) Controlar el uso de los medicamentos.
- d) Predecir errores de medicación.
- e) Detectar reacciones adversas a los medicamentos.

21. La «tarjeta amarilla» es:

- a) Un boletín de información de medicamentos.
- b) Un código de colores que indica la gravedad de la reacción.
- c) El documento oficial de notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos.
- d) Un documento que sólo puede ser cumplimentado por el personal de enfermería.
- e) Un protocolo de actuación que monitoriza los acontecimientos relacionados con la prescripción farmacológica.

22. Respecto a las reacciones adversas alérgicas, es cierto que:

- a) Constituyen una respuesta normal, exagerada del efecto farmacológico.
- b) Suele observarse con la primera dosis administrada del fármaco.
- c) Las manifestaciones clínicas son muy variadas y dependerán del mecanismo de acción implicado en su aparición.
- d) Todas las respuestas anteriores son correctas.
- e) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta.

23. La hemorragia por anticoagulantes orales se considera un efecto adverso:

- a) No relacionado con la dosis.
- b) Idiosincrásico.
- c) Predecible y evitable.
- d) Impredecible.
- e) Las opciones b) y d) son correctas.

24. El método utilizado para la imputabilidad de los efectos adversos a un determinado medicamento es:

- a) Una sesión clínica multidisciplinaria.
- b) Búsqueda bibliográfica y posterior publicación.
- c) Utilización de algoritmos.
- d) Ninguna de las opciones anteriores es correcta.
- e) Todas las respuestas son correctas.

INTERACCIONES DE FÁRMACOS

J.V. Molina Igual, L. Pastó Cardona y L. Garrido Sánchez

OBJETIVOS

- Distinguir los tipos de interacciones que pueden darse.
- Indicar cuáles son las interacciones farmacológicas, de tipo farmacocinético y farmacodinámico, poniendo un ejemplo.
- Destacar en qué medida la presencia de alimentos puede afectar a los fármacos, y viceversa.

INTRODUCCIÓN

Se denomina *interacción farmacológica* a la modificación del efecto de un fármaco causada por la administración conjunta de otro o más fármacos, o bien por alimentos u otras sustancias. La interacción puede resultar beneficiosa para el paciente, o bien puede representar un efecto indeseado. Las interacciones beneficiosas se utilizan en la clínica diaria con el objetivo de potenciar los efectos terapéuticos de los fármacos implicados, como ocurre al administrar un diurético asociado a un bloqueador beta para el tratamiento de la hipertensión arterial, o bien en la administración conjunta de un corticoide y un beta-2-agonista inhalados en el tratamiento del asma.

En el caso de las interacciones entre fármaco y alimento, por ejemplo, la administración de espirolactona con las comidas mejora ligeramente su absorción, mientras que en el caso de la eritromicina, su absorción queda disminuida.

El fármaco cuyo efecto se ve modificado puede sufrir tanto un incremento de su acción farmacológica como una disminución; en el primer caso aumentarán los efectos adversos y la toxicidad, mientras que en el segundo se producirá una respuesta terapéutica insuficiente.

La incidencia de la aparición de interacciones y efectos adversos en pacientes que toman varios fármacos es tanto mayor cuanto más elevado sea el número de fármacos que se administran de forma simultánea.

Por otra parte, la posibilidad de que aparezca una interacción no significa que lo haga siempre, ni en todos los individuos, ya que son muchos los factores que pueden influir, unos dependientes de los fármacos y otros del paciente. Además, muchas de las interacciones se han estudiado *in vitro* y no *in vivo*, por lo que en muchos casos se utiliza la denominación de *interacciones potenciales*. Se sabe que las más importantes son las que se producen en el metabolismo, y que éstas son, a su vez, las que presentan más variación interindividual.

Debido a esta variabilidad, siempre que el tratamiento contemple la administración de fármacos potencialmente interactivos debemos establecer un control estricto del paciente.

La importancia de una interacción farmacológica está definida por la frecuencia de su aparición y por la gravedad del efecto para el paciente; en este sentido, son especialmente importantes las que tienen lugar con fármacos anticoagulantes o con hipoglucemiantes, con riesgo potencial para la vida del paciente.

Las interacciones farmacológicas se pueden clasificar en:

Interacciones farmacocinéticas. Son las que se producen en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. Tienen lugar antes de que el fármaco llegue al receptor o al lugar de acción, y producen una variación en su concentración plasmática o tisular, aumentándola o disminuyéndola. Por ejemplo, los antiácidos que contienen cationes bivalentes, como el calcio o el magnesio, forman quelatos con los antibióticos del grupo de las tetraciclinas reduciendo su absorción intestinal y disminuyendo su efecto antimicrobiano.

Interacciones farmacodinámicas. Se producen a nivel del receptor y varían la respuesta del fármaco. A diferencia de las interacciones farmacocinéticas, en las farmacodinámicas la acción del segundo fármaco se modifica en presencia del primero sin alterar su concentración plasmática o tisular. Por ejemplo, la administración de hipnóticos junto con alcohol puede provocar una excesiva somnolencia, que puede llevar a la depresión del sistema nervioso central.

Incompatibilidades farmacéuticas. Tienen lugar fuera del paciente, en el proceso de preparación y administración del medicamento; habitualmente se deben a reacciones físico-químicas. Por ejemplo, la fenitoína sódica, que tiene un pH aproximado de 12, al diluirla con suero fisiológico o glucosado al 5% (pH ácidos) forma un precipitado.

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

Los cuatro procesos fundamentales que determinan el comportamiento farmacocinético de un fármaco (absorción, distribución, metabolismo y eliminación), con frecuencia se ven afectados por la administración conjunta de otro fármaco.

La mayoría de los fármacos se administran por vía oral y se absorben a través de la mucosa intestinal. Debido a la presencia de alimentos, el proceso farmacocinético más importante en cuanto a interacciones es la absorción (95% de los casos).

En la *administración conjunta de fármacos y alimentos* puede ocurrir: *a)* disminución de la absorción del fármaco (p. ej., la levodopa ve interferida su absorción cuando se da una dieta rica en proteínas, al establecerse competencia con los aminoácidos, pudiéndose producir fluctuaciones en la respuesta al Parkinson; las tetraciclinas de primera generación y el ciprofloxacino forman un quelato con el Ca^{2+} contenido en la leche y derivados, perdiendo eficacia) (tabla 5-1); *b)* aumento en la absorción del fármaco (tabla 5-2), y *c)* sin modificación de la absorción del fármaco (tabla 5-3).

La mayoría de las interacciones que se producen en la absorción intestinal causan una disminución de la absorción del fármaco.

Por otra parte, los fármacos, a su vez, pueden producir *efectos sobre los alimentos o nutrientes*: un ejemplo muy conocido es el que se da entre la tiramina, presente en ciertos quesos y vinos, y los inhibidores de la monoaminoxidasa, produciendo una elevación de la presión arterial como consecuencia de la liberación de catecolaminas, que se manifiesta con dolor de cabeza, náuseas o palpitaciones. Otra interacción menos conocida es la que se produce al tomar isoniácida con ciertos tipos de pescado, como el atún, con alto contenido en histamina, llegando a ocasionar envenenamiento por histamina.

Absorción

La absorción gastrointestinal se puede ver afectada de las siguientes formas: *a)* retardada por la administración de fármacos que inhiben la motilidad gastrointestinal (atropina y opiáceos); *b)* acelerada, al incidir en el rápido vaciado del contenido gástrico hacia el duodeno (metoclopramida); *c)* retardada, al administrar fármacos que forman un complejo insoluble con otro fármaco (sales de calcio administradas con tetraciclinas); *d)* absorción retardada al administrar parafina líquida como laxante, provoca la retención de los fármacos muy liposolubles en el intestino, y *e)* retardada por la acción vasoconstrictora de adrenalina, junto con anestésicos locales en infiltraciones locales.

Distribución

Dentro de esta fase, la interacción principal se produce cuando un fármaco compite con otro por la unión a las proteínas plasmáticas, debiéndose cumplir unas premisas: *a)* que uno de los fármacos (fármaco 1) se administre en una dosis suficiente para que pueda alcanzar una concentración plasmática aproximada de 1 mmol/l, para garantizar que una fracción apreciable de los lugares de unión de las proteínas estuviera ocupada y *b)* que una proporción del otro fármaco (fármaco 2) esté en condiciones normales ligado a proteínas, con lo que la inhibición de los puntos de unión a estas proteínas afectará a la distribución del fármaco.

Metabolismo

Las interacciones se producen cuando dos o más fármacos utilizan las mismas reacciones de metabolización.

Las interacciones metabólicas de fármacos más frecuentes tienen lugar fundamentalmente por dos fenómenos: *la inducción enzimática* y *la inhibición enzimática* (v. cap. 2).

Excreción

Las interacciones principales tienen lugar en el transporte por los túbulos renales o por modificación del pH (v. cap. 2).

TABLA 5-1. Fármacos que disminuyen y retrasan su absorción con los alimentos

Fármaco	Efecto	Recomendaciones
Amoxicilina		Tomar con un vaso de agua. Si hay molestias gastrointestinales, tomar con alimentos
Ampicilina	Retraso del vaciado gástrico	Tomar con un vaso de agua
Astemizol		Tomar 1 h antes o 2 h después del alimento
Azitromicina	Efecto barrera	Tomar con el estómago vacío
Captopril		Tomar 1 h antes del alimento
Cimetidina		Tomar con alimentos
Ciprofloxacino	Quelación de cationes divalentes	Evitar leche y derivados
Clindamicina	Retraso en vaciado gástrico y tránsito intestinal. Pectinas	Tomar con alimentos y agua para evitar irritación esofágica
Diclofenaco		Los alimentos disminuyen sus molestias gástricas
Didanosina	Degradación por secreciones ácidas posprandiales	Tomar 1 h antes o 2 h después del alimento. No dar zumos
Digoxina	Quelación por pectinas	Tomar siempre al mismo tiempo en relación con las comidas
Estavudina	La comida grasa puede retrasar la absorción	Tomar con o sin alimentos
Fenobarbital	Unión a proteínas	Tomar 1 h antes o 2 después de las comidas
Fluoxetina		Tomar con o sin alimentos
Fluvastatina		Tomar con o sin alimentos
Furosemida		Tomar con o sin alimentos
Ibuprofeno		Tomar con alimentos si existe irritación gastrointestinal
Isoniazida	Eleva el pH gástrico	No dar antiácidos ni comidas con hidratos de carbono
Levodopa	Competición por aminoácidos	Evitar tomar alimentos con alto contenido proteico
Metronidazol		Tomar con alimentos si se produce irritación gastrointestinal
Metotrexato	Productos lácteos	Tomar con estómago vacío
Norfloxacino	Quelación de cationes divalentes	Evitar leche y yogur
Paracetamol	Adsorción por pectinas	Tomar con el estómago vacío si no se contraindica
Penicilamina	Quelación de calcio y hierro	Evitar alimentos que los contengan
Perindoprilol	Inhibición conversión a perindoprilato	No afectan los alimentos a la acción farmacológica
Piroxicam		Los alimentos reducen su irritación gastrointestinal
Quinidina	Posible unión a proteínas	Los alimentos previenen las lesiones gastrointestinales
Teofilina		Tomar con alimentos si hay molestias gastrointestinales
Ácido valproico		Tomar siempre al mismo tiempo en relación con las comidas
Warfarina	Unión a proteínas	Tomar siempre al mismo tiempo en relación con las comidas

TABLA 5-2. Fármacos que aumentan su absorción con los alimentos

Fármaco	Efecto	Recomendaciones
Albendazol	Comidas ricas en grasa aumentan la solubilidad	Tomar con alimentos excepto para acción intraluminal
Atavaquona	Comidas ricas en grasa aumentan la solubilidad	Tomar con alimentos
Carbamacepina	Aumenta la solubilidad por la secreción biliar	Tomar con alimentos
Ciclosporina	Disminuye metabolismo presistémico	Tomar con alimento ligero a tiempos fijos
Claritromicina		Tomar con alimentos
Dicumarol	Aumento flujo biliar, retraso en el vaciado gástrico	Tomar siempre al mismo tiempo en relación con las comidas
Eritromicina etilsuccinato		Tomar con alimentos
Fenitoína	Retraso en el vaciado gástrico y aumento en la producción de bilis	Tomar siempre al mismo tiempo en relación con las comidas
Gabapentina		Las proteínas mejoran su absorción
Ganciclovir	Prolongación tiempo de tránsito intestinal	Tomar con alimentos
Hidralazina	Reducción extracción y metabolismo de primer paso	Tomar con alimentos
Itraconazol	Elevada retención gástrica, mayor solubilidad con grasas	Tomar con alimentos y bebidas ácidas
Ketoconazol	Mayor secreción biliar, posible interferencia con metabolismo de primer paso	Tomar con o sin alimentos. Los alimentos reducen la irritación gastrointestinal
Labetalol	Reducida extracción y metabolismo de primer paso	Tomar con alimentos
Lovastatina		Tomar con alimentos a tiempos fijos
Morfina de liberación sostenida		Tomar con alimentos
Nabumetona	Aumenta la solubilidad o reducción metabolismo de primer paso	Tomar con alimentos
Propranolol	Reducida extracción y metabolismo de primer paso	Tomar con alimentos
Saquinavir	Comidas energéticas y grasas mejoran la biodisponibilidad	Tomar con alimentos
Temafloxin		Tomar con alimentos

TABLA 5-3. Fármacos que no están afectados por los alimentos

Fármacos			
Amoxicilina/ácido clavulánico	Ampicilina suspensión	Aspirina gránulos de cubierta entérica	Clorpropamida
Dapsona	Eritromicina	Enalapril	Enoxaino
Fluconazol	Fluvoxamina	Lisinopril	Minocilina
Niclosamida	Quinapril	Ácido tranexámico	Verapamilo

TABLA 5-4. Alimentos que pueden modificar el pH urinario

Acidificantes	Alcalinizantes
Pan	Leche
Bacon	Verduras
Carne	Legumbres
Maíz	Almendras
Pescados y aves	Castañas
Quesos	Coco
Cacahuetes	Frutas (excepto arándanos y ciruelas)

Existen dos formas de eliminación renal: la filtración y la secreción tubular para los fármacos de carácter ácido. En cuanto a la secreción tubular, se realiza a través de dos vías de transporte, una para cationes (de elevada afinidad) y otra para aniones (de menor especificidad). De esta forma, se entiende que todo fármaco, según el estado de ionización por acidez, puede presentar interacciones con otro, y conseguir que uno de ellos no se excrete, aumentando sus tasas en sangre. Así, la secreción tubular de digoxina resulta inhibida por quinidina, verapamilo y amiodarona, duplicando las concentraciones plasmáticas. Un ejemplo clásico es el de la penicilina y el probenecid: la penicilina se queda y el probenecid se excreta.

Otra interacción puede producirse por la modificación del pH ácido urinario (tabla 5-4), de manera que su alcalinización facilita la excreción de fármacos ácidos. Ésta es una de las bases en que se fundamenta el tratamiento de la intoxicación barbitúrica (fármaco ácido) al infundir bicarbonato por venoclisis.

INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

Sinergismo

Si se administran dos fármacos que ejercen la misma acción farmacológica, los efectos pueden ser aditivos. Se conocen dos tipos de sinergismo: *a*) aditivo o de suma, en el que el efecto total de los medicamentos administrados de forma simultánea es igual a la suma de los efectos individuales de cada uno (p. ej., la asociación de cloranfenicol y tetraciclinas y la de penicilina y cefalosporinas), y *b*)

sinergismo con potenciación, en que el efecto de la asociación es superior a la suma de los efectos individuales de cada fármaco. La potenciación puede ser favorable, como en el caso de la asociación de una penicilina (amoxicilina) que es bactericida con un inhibidor de las beta-lactamasas (ácido clavulánico).

Antagonismo

Es la acción opuesta de dos fármacos actuando sobre un mismo receptor, de forma que el efecto de uno de ellos se ve afectado; es lo que se conoce como antagonismo funcional o fisiológico. Este tipo de antagonismo es quizás el más relevante desde un punto de vista farmacológico. Otro tipo de antagonismo es el químico, que no sucede en el mismo receptor.

El antagonismo que se produce cuando dos fármacos actúan en el mismo receptor puede ser *superable*, *reversible* y *competitivo*. El antagonista actúa en virtud de su afinidad por el receptor, junto con su falta de actividad intrínseca. Suponiendo que el antagonismo es competitivo, la proporción de los receptores ocupados por el agonista o el antagonista está en función de la concentración de cada uno de los fármacos.

El antagonismo puede ser insuperable e irreversible. En este caso se produce una inactivación irreversible por parte del fármaco antagonista cuando éste ocupa el conjunto de receptores disponibles para el fármaco que va a producir un efecto, prediciendo esta ocupación que el efecto máximo va a ser menor.

El antagonismo puede ser *puro*, cuando el fármaco presenta afinidad por el receptor, pero su actividad intrínseca es nula. O bien puede ser *parcial*, de modo que el fármaco posee afinidad y puede comportarse como agonista o como antagonista en función del otro fármaco que esté presente. Un ejemplo a nivel de receptor se produce cuando los antagonistas de los receptores beta disminuyen la efectividad de fármacos broncodilatadores, como el salbutamol, que es agonista de los receptores beta.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003.
- Molina JV, Nistal JC, Tauste MI. Interacciones de fármacos. En: Castells S, Hernández M. Farmacología en enfermería. 1.ª ed. Madrid: Harcourt; 2000. p. 45-50.
- Stockley I. Interacciones farmacológicas. 1.ª ed. Barcelona: Pharmaceutical Press; 2004.



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

25. Las interacciones farmacológicas:

- a) Se producen siempre entre fármacos.
- b) Siempre conllevan un efecto indeseado para el paciente.
- c) Dependen exclusivamente de factores individuales.
- d) El fármaco cuyo efecto se ve modificado por la interacción puede experimentar tanto un incremento como una disminución de su acción farmacológica.
- e) Las incompatibilidades físico-químicas son interacciones farmacocinéticas.

26. Señalar cuál de las siguientes afirmaciones acerca de las interacciones farmacocinéticas no es correcta:

- a) Tienen lugar antes de que el fármaco llegue al receptor o al lugar de acción.
- b) Pueden disminuir la concentración tisular de un fármaco.
- c) Tienen lugar, en su mayor parte, en el proceso de absorción intestinal del fármaco.
- d) Un mecanismo posible es el siguiente: el fármaco A aumenta la síntesis de la enzima que metaboliza al fármaco B, disminuyendo la concentración plasmática del fármaco B, así como su actividad terapéutica.
- e) Se producen al competir dos fármacos por su unión a proteínas plasmáticas cuando uno de ellos no va ligado de forma significativa a proteínas.

27. Señalar cuál de las siguientes afirmaciones acerca de las interacciones farmacocinéticas no es correcta:

- a) La adrenalina, al administrarse por infiltración junto con un anestésico local, provoca un efecto más prolongado de éste.
- b) El citocromo P-450 y sus isoenzimas son inductores enzimáticos.
- c) El fenobarbital, que en el plasma va unido en gran proporción a proteínas, interaccionará con los anticoagulantes orales, que también presentan unión a proteínas plasmáticas.
- d) Los antibióticos penicilamina, ciprofloxacina y las tetraciclinas forman quelatos con el Ca^{2+} , y por lo tanto, al administrarlos con leche y derivados, su absorción se verá disminuida o retrasada.
- e) En el proceso de inhibición enzimática de un fármaco se puede incrementar la toxicidad fármaco inhibido.

28. Señalar cuál de las siguientes afirmaciones acerca de las interacciones farmacodinámicas no es correcta:

- a) Los antibióticos bacteriostáticos (sulfamidas) y los bactericidas (penicilina) resultan ineficaces cuando se administran conjuntamente.
- b) El diurético furosemida provoca la eliminación de K^+ potenciando los efectos tóxicos de los glucósidos cardiotónicos como la digoxina.
- c) El sinergismo ocurre con la administración concomitante de dos o más fármacos que tienen la misma acción.
- d) La potenciación es un tipo de sinergismo en el que el efecto de los fármacos asociados es igual a la suma de los efectos individuales de cada uno de ellos.
- e) La asociación de una penicilina bactericida (amoxicilina) con un inhibidor de las betalactamasas (ácido clavulánico) produce sinergia con potenciación.

29. Señalar cuál de las siguientes afirmaciones es correcta:

- a) Hay fármacos que pueden aumentar su absorción con los alimentos.
- b) Determinados fármacos disminuyen su absorción con los alimentos.
- c) Existen fármacos cuya absorción no se afecta por los alimentos.
- d) Los alimentos pueden modificar el pH urinario y afectar a la eliminación del fármaco.
- e) Todas son correctas.

30. La presencia de alimentos:

- a) Provoca siempre una disminución en la absorción de un fármaco.
- b) Provoca siempre un aumento en la absorción de un fármaco.
- c) Nunca altera la absorción de un fármaco.
- d) Su influencia en la absorción del fármaco dependerá de que esté en forma libre o unida a proteínas plasmáticas.
- e) Ninguna es correcta.

6

INTRODUCCIÓN AL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO Y FÁRMACOS ESTIMULANTES COLINÉRGICOS

E. Martín Montañez, J.J. Ballesta Payá y J. Pavía Molina

OBJETIVOS

- Conocer la división del sistema nervioso autónomo y la organización de los nervios que lo integran.
- Describir las acciones de la acetilcolina y la noradrenalina sobre los diferentes órganos.
- Distinguir los tipos de receptores adrenérgicos y colinérgicos.
- Clasificar los colinomiméticos según su mecanismo de acción.
- Describir las acciones farmacológicas y propiedades farmacocinéticas de los colinomiméticos de acción directa.
- Exponer las aplicaciones terapéuticas y principales efectos adversos de los colinomiméticos de acción directa, así como las precauciones que debe tomar el personal de enfermería en el manejo de estos fármacos y el cuidado de los pacientes que los reciben como tratamiento.
- Describir las acciones farmacológicas y propiedades farmacocinéticas de los anticolinesterásicos.
- Exponer las aplicaciones terapéuticas y principales efectos adversos de los anticolinesterásicos, así como las precauciones que debe tomar el personal de enfermería en el manejo de estos fármacos y el cuidado de los pacientes que los reciben como tratamiento.

INTRODUCCIÓN AL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El sistema nervioso es una estructura enormemente compleja que regula y coordina la función de los órganos corporales. Se divide fundamentalmente en *sistema nervioso central (SNC)* y *sistema nervioso periférico*. El sistema nervioso periférico está constituido por los nervios somáticos (eferentes y aferentes) y por el *sistema nervioso autónomo (SNA)*, el cual produce respuestas involuntarias que pueden ser excitadoras (p. ej., vasoconstricción) o inhibitoras (p. ej., broncodilatación). El SNA se divide anatómicamente, a su vez, en dos grandes secciones: el *sistema nervioso simpático o adrenérgico*, y el *sistema nervioso parasimpático o colinérgico*.

El SNA sigue un patrón elemental (dos neuronas) tanto para el sistema nervioso simpático como para el parasimpático (fig. 6-1). Está constituido por: *neuronas preganglionares* (cuyo cuerpo celular se encuentra en la médula espinal o en el troncoencéfalo) y *neuronas posganglionares* (con el soma en el ganglio autónomo situado fuera del SNC), que inervan directamente a los órganos efectores. En los ganglios autónomos es donde las neuronas preganglionares forman sinapsis con las posganglionares, y la acetilcolina es el neurotransmisor liberado por la neurona preganglionar, tanto en ganglios simpáticos como en parasimpáticos. Las neuronas posganglionares parasimpáticas también liberan *acetilcolina*, mientras que las posganglionares simpáticas liberan principalmente *noradrenalina*, y es frecuente que un mismo órgano reciba tanto estimulación simpática como parasimpática.

Por otra parte, los nervios eferentes somáticos que inervan al músculo esquelético siguen un patrón elemental constituido por una neurona (motoneurona) que conecta el SNC con el músculo esquelético (fig. 6-2). Las motoneuronas liberan *acetilcolina* como neurotransmisor.

FIGURA 6-1. Representación del sistema nervioso autónomo según el patrón elemental de dos neuronas.

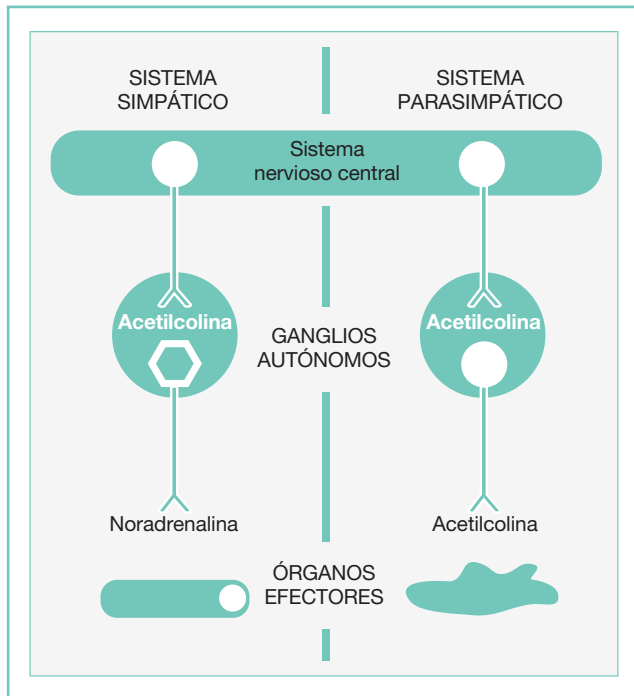
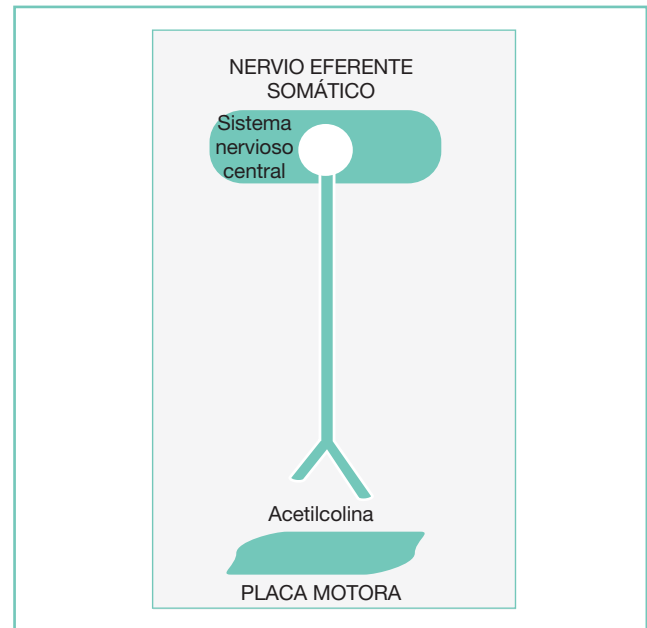


FIGURA 6-2. Representación del sistema eferente somático según el patrón elemental de una neurona.



El proceso de neurotransmisión: biosíntesis, almacenamiento, liberación, interacción e inactivación del neurotransmisor

Las neuronas interactúan entre sí y con los órganos efectores liberando mediadores químicos, denominados *neurotransmisores*, que difunden en la sinapsis e interactúan con los receptores ubicados en la neurona postsináptica o en el órgano efector. El terminal nervioso contiene todos los elementos necesarios para la síntesis, el almacenamiento y la liberación del neurotransmisor, así como su posterior inactivación.

La acetilcolina y la noradrenalina son los neurotransmisores autónomos más importantes y resultan fundamentales para comprender la farmacología del SNA. Se biosintetizan a partir de precursores que se encuentran en el interior de la neurona; así, la acetilcolina se sintetiza a partir de la colina y la acetilcoenzima A mediante la acción de la enzima colino-acetiltransferasa, mientras que la noradrenalina se sintetiza a partir del aminoácido tirosina mediante una vía sintética en la que se hallan implicadas varias enzimas. En la médula suprarrenal, la noradrenalina puede convertirse en adrenalina.

Los neurotransmisores se *almacenan* en vesículas especializadas situadas en el terminal nervioso, mediante un sistema de transporte que los conduce al interior de las mismas, aunque también se encuentran, en parte, en forma libre en el citoplasma. Cuando aumenta la concentración de calcio en el terminal sináptico, como consecuencia de la apertura de los canales de calcio depen-

dientes del voltaje, inducida por el impulso nervioso, los neurotransmisores se *liberan* a la sinapsis mediante un proceso denominado exocitosis, donde las vesículas cargadas de neurotransmisor se fusionan con la membrana plasmática neuronal y vierten su contenido en el espacio sináptico, donde los neurotransmisores difunden e *interaccionan* con receptores específicos de la membrana plasmática. La acetilcolina puede interactuar con dos tipos de receptores, *muscarínicos* y *nicotínicos*, de los que se han descrito varios subtipos para cada uno de ellos; la noradrenalina, por su parte, interactúa con *receptores alfa* y *betaadrenérgicos*, de los que también se han descrito varios subtipos para cada uno de ellos. La interacción de los neurotransmisores con cada receptor inicia una cadena específica de acontecimientos bioquímicos que resulta en un cambio en la función de la estructura efectora (tabla 6-1).

La acetilcolina se *inactiva* y, por tanto, finaliza su acción cuando es degradada a colina y acetato por la enzima acetilcolinesterasa, presente en la sinapsis, mientras que la noradrenalina principalmente finaliza su acción al ser recaptada de nuevo al terminal presináptico mediante un transportador específico situado en la membrana plasmática de la neurona presináptica.

Receptores adrenérgicos y colinérgicos

Los receptores *adrenérgicos* se clasifican en α y β según su activación y bloqueo diferencial por fármacos y respuestas que provocan. A su vez, los receptores α se subdividen en α_1 y α_2 , y los β , en β_1 , β_2 y β_3 , los cuales poseen funciones y especificidades farmacológicas diferentes (tabla 6-1).

TABLA 6-1. Respuestas de los órganos efectores a la estimulación del sistema nervioso simpático y parasimpático

Órgano efector	Respuesta adrenérgica	Tipo de receptor	Respuesta colinérgica	Tipo de receptor	Respuesta dominante
Corazón					
Frecuencia	Aumento	β_1	Disminución	M_2	Colinérgica
Fuerza de contracción	Aumento	β_1	Disminución	M_2	Colinérgica
Vasos sanguíneos					
Arterias (mayoría)	Vasoconstricción	α_1	—	—	Adrenérgica
Coronarias	Vasodilatación	β_2	—	—	Adrenérgica
Músculo esquelético	Vasoconstricción	α_1	—	—	Adrenérgica
Tejido eréctil	Vasoconstricción	α_2	Vasodilatación	$M_3?$	Adrenérgica
Venas	Vasodilatación	β_2	—	—	Adrenérgica
Vísceras					
Músculo traqueobronquial	Broncodilatación	β_2	Broncoconstricción	M_3	Colinérgica
Glándulas	—	—	Secreción	M_3	Colinérgica
Estómago					
Tono y motilidad	Disminución	α_2	Aumento	M_3	Colinérgica
Secreción	—	—	Aumento	M_1	Colinérgica
Intestino					
Tono y motilidad	Disminución	α_2	Aumento	M_3	Colinérgica
Esfínteres	Contracción	α_1	Dilatación	M_3	Colinérgica
Riñón					
Secreción de renina	Aumento	β_2	—	—	Adrenérgica
Vejiga					
Detrusor	Relajación	β_2	Contracción	?	Colinérgica
Trígono y esfínter	Contracción	α_1	Relajación	?	Ambas
Útero	Contracción	α_1	Variable		Adrenérgica
	Relajación	β_2			
Ojo					
Músculo radial del iris	Midriasis	α_1	—	—	Adrenérgica
Músculo circular del iris	—	—	Miosis	M_3	Colinérgica
Músculo ciliar	Relajación	β_2	Contracción (acomodación)	M_3	Colinérgica
Piel (complejo pilomotor)	Contracción	α_1	—	—	Adrenérgica
Glándulas exocrinas (secreción)	Aumento	α_1	Aumento	M_3	Colinérgica
Secreción de insulina	Disminución	α_2	—	—	Adrenérgica
Adipocitos	Aumento de la lipólisis	β_3	—	—	Adrenérgica

Los receptores *colinérgicos* se dividen en muscarínicos, que son los activados por la muscarina, que es un alcaloide del hongo *Amanita muscaria*, y nicotínicos, que son los estimulados por la nicotina, alcaloide de la planta del tabaco o *Nicotiana tabacum*. Ambos tipos de receptores se activan y bloquean por fármacos diferentes y asimismo presentan funciones distintas. Los receptores *muscarínicos* se subdividen en cinco subtipos: M_1 , M_2 , M_3 , M_4 y M_5 ; se localizan principalmente en el SNC (donde están presentes todos los subtipos, aunque el M_1 es el más expresado) y en tejidos periféricos, como el corazón (con predominio del M_2) y algunas glándulas (especialmente el M_3 , al igual que en músculo liso y endotelio vascular). Estos re-

ceptores poseen funciones y especificidades farmacológicas diferentes (tabla 6-1). Los receptores *nicotínicos*, por su parte, se encuentran en las neuronas posganglionares de los ganglios autónomos (receptores nicotínicos ganglionares), en la placa neuromuscular del músculo esquelético (receptores nicotínicos musculares) y en el SNC.

FÁRMACOS ESTIMULANTES COLINÉRGICOS

Los fármacos estimulantes colinérgicos se denominan *colinómiméticos* y pueden activar al sistema colinérgico, imitando de alguna manera la acción de la acetilcolina.

Pueden actuar sobre los dos tipos de receptores colinérgicos: muscarínicos y nicotínicos.

Clasificación y mecanismos de acción

Se clasifican en dos grupos: *a) colinomiméticos de acción directa*, que producen sus efectos tras su unión a los receptores colinérgicos y que, a su vez, se subdividen en agonistas muscarínicos y nicotínicos (tabla 6-2), y *b) colinomiméticos de acción indirecta*, que producen sus efectos al inhibir la acetilcolinesterasa (por lo que también se denominan anticolinesterásicos), aumentando así la concentración de acetilcolina en las sinapsis colinérgicas. Éstos pueden ser de dos tipos: reversibles (empleados en clínica) e irreversibles (utilizados mayoritariamente como insecticidas, aunque algunos pueden tener utilidad clínica) (tabla 6-3).

Colinomiméticos de acción directa

Acciones farmacológicas. A nivel cardiovascular originan un enlentecimiento del ritmo cardíaco y una disminución del gasto cardíaco, debido fundamentalmente a una disminución de la fuerza de contracción auricular. Estos fármacos también originan, de un modo indirecto, una vasodila-

tación generalizada. La disminución del gasto cardíaco y la vasodilatación producen un descenso de la presión arterial.

A nivel del músculo liso no vascular producen contracción, y por tanto generan un incremento de la actividad peristáltica del tracto gastrointestinal, así como contracción del músculo detrusor de la vejiga y broncoconstricción en el músculo liso bronquial.

En las glándulas exocrinas, los colinomiméticos de acción directa incrementan la secreción, y producen sudoración, lagrimeo, sialorrea y secreción bronquial que, junto con la broncoconstricción, pueden interferir en la función respiratoria.

A nivel ocular inducen la contracción del músculo ciliar, lo que resulta en la acomodación del ojo para la visión cercana. Asimismo, los colinomiméticos de acción directa producen contracción del músculo circular del iris, lo que produce miosis y una disminución de la presión intraocular.

Farmacocinética. Se administran por vía oral a pesar de presentar mala absorción, debido a que son hidrolizados en el tubo digestivo (más lentamente los colinomiméticos resistentes a las colinesterasas, como el betanecol), aunque en el tratamiento del glaucoma se utiliza la vía tópica.

Efectos adversos. A pesar de su mala absorción por vía oral, cuando se ingieren en dosis excesivas, los colinomiméticos de acción directa pueden producir efectos adversos generales, como consecuencia de una respuesta muscarínica exagerada. El cuadro clínico es similar al producido por la ingestión de setas venenosas del tipo *A. muscaria*. Estos fármacos pueden producir: náuseas, vómitos, dolor subesternal, disnea, miosis, visión borrosa, lagrimeo, sialorrea, retortijones, diarrea, etc.

Aplicaciones terapéuticas. Administrados por vía oral se utilizan en el tratamiento de la *retención urinaria funcional no obstructiva* y en la *atonía neurovegetativa de la vejiga urinaria* con retención. También en la *distensión abdominal postoperatoria y posparto*, así como en la *atonía y retención gástrica* (betanecol). Por vía tópica se utilizan en el tratamiento del *glaucoma de ángulo abierto* y en el tratamiento de *urgencia del glaucoma de ángulo cerrado* (pilocarpina).

Cuidados de enfermería. La administración de estos fármacos por vía oral se debe realizar 1-2 h antes de las comidas, ya que si se administran junto a alimentos pueden aparecer náuseas y vómitos. En los pacientes tratados con colinomiméticos de acción directa hay que controlar la aparición de los signos y síntomas de intoxicación, así como instruir a los pacientes sobre ellos, indicándoles que avisen al médico si se manifiestan. También hay que informar a los pacientes de una posible alteración temporal de la visión o de la aparición de temblor palpebral tras la administración de estos fármacos por vía tópica.

Colinomiméticos de acción indirecta

Acciones farmacológicas. A nivel cardiovascular, estos fármacos producen acciones complejas, siendo el efecto predominante la bradicardia, con la consiguiente dismi-

TABLA 6-2. Colinomiméticos de acción directa

Fármaco	Receptor muscarínico	Receptor nicotínico	Hidrólisis por acetilcolinesterasa
Acetilcolina	+++	+++	+++
Metacolina	+++	+	++
Carbacol	++	+++	-
Betanecol	+++	-	-
Pilocarpina	++	-	-
Muscarina	+++	-	-
Nicotina	-	+++	-

TABLA 6-3. Anticolinesterásicos

Tipo de inhibición	Fármaco	Utilidad
Reversible	Donepezilo	Clínica
	Edrofonio	Clínica
	Galantamina	Clínica
	Neostigmina	Clínica
	Rivastigmina	Clínica
Irreversible	Ecotiopato (organofosforado)	Clínica
	Paraoxón (organofosforado)	Insecticida
	Paratión (organofosforado)	Insecticida

nución del gasto cardíaco. A dosis altas se observa habitualmente una disminución de la presión arterial.

En el aparato digestivo, los anticolinesterásicos estimulan el tono y el peristaltismo a todos los niveles del tubo digestivo, además de incrementar la secreción gástrica.

Otras acciones de los colinomiméticos de acción indirecta son: inducir la contracción del músculo liso de bronquiolos produciendo broncoconstricción, estimular la contracción del músculo detrusor de la vejiga facilitando la micción en la atonía vesical y producir un aumento de la secreción de las glándulas exocrinas (sudoración, lagrimeo, sialorrea y secreción bronquial).

A nivel ocular, y tras su aplicación tópica, los colinomiméticos de acción indirecta producen hiperemia conjuntival, miosis, acomodación para la visión cercana y, si está elevada, disminución de la presión intraocular.

En el SNC sólo actúan los que atraviesan la barrera hematoencefálica (donepezilo, galantamina, rivastigmina, organofosforados, etc.) produciendo una activación generalizada y aumento de la situación de vigilia. La estimulación colinérgica se aprovecha para paliar la disminución patológica de esta neurotransmisión presente en procesos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer. A dosis elevadas provocan una activación central tóxica que finaliza con parálisis de los centros bulbares.

En la placa motora (fig. 6-2) los anticolinesterásicos activan indirectamente a los receptores nicotínicos presentes en ella, y su respuesta variará en función de la dosis administrada. Así, a dosis bajas incrementan la fuerza de contracción del músculo esquelético; a dosis medias inducen fasciculaciones y fibrilaciones musculares, y a dosis altas producen parálisis muscular.

Farmacocinética. La absorción en el tubo digestivo, tejidos subcutáneos y membranas mucosas de los anticolinesterásicos reversibles depende de la liposolubilidad de cada fármaco, siendo baja e irregular para los poco liposolubles (neostigmina) y buena para los más liposolubles (rivastigmina). Los agentes organofosforados se absorben bien por todas las vías, incluida la piel. La eliminación de los anticolinesterásicos se realiza mediante hidró-

lisis por las colinesterasas plasmáticas y excreción urinaria del fármaco inalterado. La proporción de cada proceso varía según el fármaco.

Efectos adversos. Los más comunes son: *disminución en la agudeza visual, temblor palpebral, lagrimeo, cefaleas, sialorrea, sudoración, náuseas, urgencia urinaria y calambres*. Los signos y síntomas producidos por la *intoxicación aguda* por estos fármacos son consecuencia de una respuesta muscarínica y nicotínica exagerada; entre ellos, los más llamativos son los neurológicos, excepto para los fármacos poco liposolubles que no atraviesan la barrera hematoencefálica. Estos signos incluyen: *confusión, ataxia, disartria, convulsiones generalizadas, coma y parálisis respiratoria* de origen central. En la intoxicación, además de los efectos centrales se presentan *fasciculaciones, fatiga y debilidad muscular*, que pueden agravarse y aparecer parálisis de los músculos respiratorios. Por otra parte, se presenta *sudoración, sialorrea, rinorrea y respiración sibilante*. Las manifestaciones gastrointestinales incluyen *anorexia, náuseas y vómitos, diarrea y calambres abdominales*.

Aplicaciones terapéuticas. Los anticolinesterásicos tienen las mismas aplicaciones terapéuticas que los colinomiméticos de acción directa (para el tratamiento del glaucoma se utilizan la neostigmina por vía oral y el ecotiopato por vía tópica). Además, se utilizan en el *diagnóstico y tratamiento de la miastenia grave* (neostigmina, edrofonio) y en el *tratamiento de la parálisis motora* producida por bloqueadores neuromusculares no despolarizantes (neostigmina), como la d-tubocurarina. También se emplean en el *tratamiento de algunas enfermedades neurodegenerativas* que cursan con la aparición de demencias, como la *enfermedad de Alzheimer* (donepezilo, rivastigmina, galantamina) donde mejoran el rendimiento de los pacientes, su estado de humor y, en general, tanto su calidad de vida como la de sus familias.

Cuidados de enfermería. La administración de estos fármacos por vía intravenosa para el tratamiento de la parálisis motora postanestésica se debe realizar lentamente para disminuir los efectos adversos vegetativos colinérgicos. También se puede asociar un anticolinérgico para evitarlos.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- La administración de colinomiméticos por vía intravenosa se debe realizar lentamente, ya que una administración rápida puede producir bradicardia, sialorrea, distrés respiratorio y convulsiones. Además, para evitar la aparición de una intoxicación aguda con la utilización de esta vía hay que tener al alcance un anticolinérgico como el sulfato de atropina para administrar en caso necesario.
- Cuando se administran los colinomiméticos por vía tópica hay que vigilar la aparición de signos y síntomas de intoxicación sistémica, tales como sialorrea, vómitos o aumento de la necesidad de orinar o de defecar. En caso de aparición de estos síntomas hay que avisar al médico. Cuando se administran por vía sistémica hay que vigilar, además, la aparición de problemas respiratorios y convulsiones y proceder ante una intoxicación como anteriormente, administrando un anticolinérgico.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Brody TM, Larnar JL, Minneman KP. Human pharmacology. Molecular to clinical. 3.ª ed. San Luis: Mosby; 1998.
 Flórez A, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003.
 Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman-

Gilman A. Goodman y Gilman's. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 1996.

Malseed RT, Goldstein FJ, Balkon N. Pharmacology. Drug therapy and nursing considerations. 4.ª ed. Filadelfia: Lippincott; 1995.
 Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacología. 5.ª ed. Madrid: Elsevier España; 2004.

**CASOS CLÍNICOS**

4. Ingresas en urgencias un paciente tras comer unas setas que había recogido en el bosque, a los 45 min aproximadamente comenzó a presentar sialorrea, náuseas y vómitos, dolores abdominales tipo cólico, diarrea, broncoconstricción y taquicardia. ¿A qué se debe la intoxicación y cuál será su tratamiento?
5. Acude al servicio de urgencias un obrero agrícola y relata que, mientras fumigaba hace unas 6 h, presentó miosis, dolor ocular, hiperemia conjuntival, disminución de la visión, rinorrea, respiración sibilante, sudoración y fasciculaciones musculares. En el momento actual presenta mialgias y debilidad muscular, está confuso y presenta ataxia e hiporreflexia. ¿Cuál es el diagnóstico más probable y su tratamiento? Una vez restablecido el paciente, ¿qué medidas educativas-preventivas se seguirán?
6. Un paciente de 75 años diagnosticado de demencia tipo Alzheimer y que recibe tratamiento con anticolinesterásicos presenta pérdida de la agudeza visual, sialorrea, lagrimeo y temblor palpebral. ¿Qué explicación daría a la aparición de estos síntomas?

**TEST DE AUTOEVALUACIÓN**

31. **¿Qué patrón neuronal sigue el sistema nervioso simpático?**
 - a) La neurona preganglionar libera acetilcolina y la posganglionar noradrenalina.
 - b) Ambas neuronas liberan acetilcolina.
 - c) La neurona preganglionar libera noradrenalina y la posganglionar acetilcolina.
 - d) Ambas neuronas liberan noradrenalina.
 - e) Está constituido por una neurona que libera noradrenalina.
32. **¿Con qué receptores interacciona la acetilcolina?**
 - a) α y β .
 - b) Muscarínicos.
 - c) Nicotínicos.
 - d) Muscarínicos y nicotínicos.
 - e) α , β , muscarínicos y nicotínicos.
33. **¿Cuál de los siguientes fármacos se utiliza en el tratamiento del glaucoma?**
 - a) Pilocarpina.
 - b) Metacolina.
 - c) Rivastigmina.
 - d) Edrofonio.
 - e) Paratión.
34. **¿En cuál de las siguientes alteraciones está recomendada la administración de colinomiméticos de acción directa?**
 - a) Miastenia grave.
 - b) Hipermotilidad intestinal.

- c) Enfermedad de Parkinson.
- d) Cinetosis.
- e) Retención urinaria funcional no obstructiva.

35. ¿Cuál de los siguientes fármacos se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer?

- a) Ecotiopato.
- b) Donepezilo.
- c) Neostigmina.
- d) Edrofonio.
- e) Paraoxón.

36. ¿Cuál de los siguientes signos y síntomas puede aparecer cuando se administran anticolinesterásicos reversibles por vía intravenosa con excesiva rapidez?

- a) Bradicardia.
- b) Sialorrea.
- c) Distrés respiratorio.
- d) Convulsiones.
- e) Todos los anteriores.

ANTICOLINÉRGICOS

E. Martín Montañez, I. Bellido Estévez, J.J. Ballesta Payá y J. Pavía Molina

OBJETIVOS

- Clasificar los diferentes tipos de fármacos anticolinérgicos según su especificidad por los receptores colinérgicos.
- Identificar los fármacos antimuscarínicos según su origen, estructura química y especificidad.
- Exponer los siguientes aspectos sobre los antimuscarínicos: mecanismo de acción, acciones farmacológicas, farmacocinética, efectos adversos y usos terapéuticos.
- Señalar las precauciones que debe observar el personal de enfermería en el manejo de estos fármacos.
- Resumir las acciones farmacológicas, los efectos adversos y la utilidad clínica del trimetafán, bloqueador ganglionar.
- Clasificar los bloqueadores neuromusculares según su mecanismo de acción, señalando las diferencias farmacocinéticas entre ellos.
- Exponer las acciones farmacológicas, los efectos adversos y las aplicaciones terapéuticas de los bloqueadores neuromusculares.
- Señalar las precauciones que debe observar el personal de enfermería en el manejo de estos fármacos.

INTRODUCCIÓN

Los fármacos anticolinérgicos son los que bloquean los efectos de la acetilcolina en el organismo actuando sobre los receptores muscarínicos y nicotínicos. Se utilizan principalmente en procesos quirúrgicos (preanestesia, relajación muscular e hipotensión), en distintas afecciones pulmonares obstructivas, enfermedad de Parkinson y exploraciones oculares.

Estos fármacos se *clasifican*, según su especificidad, en: *a)* antagonistas muscarínicos; *b)* bloqueadores ganglionares (bloquean los receptores nicotínicos de los ganglios autónomos, tanto simpáticos como parasimpáticos), y *c)* bloqueadores neuromusculares (bloquean los receptores nicotínicos de la placa neuromuscular).

A pesar de esta clasificación, se debe señalar que la especificidad de estos fármacos es relativa, ya que, a dosis elevadas, los fármacos más selectivos para un tipo determinado pueden bloquear los otros tipos de receptores, lo que frecuentemente ocasiona efectos adversos.

ANTAGONISTAS MUSCARÍNICOS

Clasificación y mecanismo de acción

Los fármacos antimuscarínicos, también llamados parasimpaticolíticos (bloquean los efectos de la actividad nerviosa parasimpática), se clasifican según su origen en: *a)* alcaloides naturales (atropina y escopolamina), que se encuentran en algunas plantas solanáceas, como la belladona (*Atropa belladonna*) y el estramonio (*Datura stramonium*), respectivamente; *b)* derivados semisintéticos (homatropina), y *c)* derivados sintéticos (pirenzepina, ipratropio).

Según su estructura química, se clasifican en: *a)* estructura terciaria (atropina), y *b)* estructura cuaternaria (ipratropio); y según su selectividad, por los distintos subtipos de receptores muscarínicos, en: *a)* no selectivos (atropina, escopolamina), y *b)* selectivos (pirenzepina, otenzepad) que exhiben cierta selectividad para ciertos subtipos.

Estos fármacos ejercen sus efectos bloqueando competitivamente la unión de la acetilcolina a los receptores muscarínicos de músculo liso, cardíaco y células glandu-

lares exocrinas, así como los receptores muscarínicos de los ganglios periféricos y el sistema nervioso central (SNC).

Acciones farmacológicas

Son las esperadas del bloqueo de estos receptores en los diferentes órganos en los que se hallan presentes (v. tabla 6-1). Así, en las glándulas exocrinas inhiben las secreciones, incluida la secreción ácida gastrointestinal; en el corazón producen taquicardia sin afectar la respuesta al esfuerzo; a nivel ocular producen midriasis y ciclopejía; y en la musculatura lisa relajan el tracto gastrointestinal, la musculatura bronquial, biliar y del tracto urinario.

En el SNC, las acciones son más complejas y dependen del fármaco utilizado. Así, la atropina posee principalmente efectos excitadores (agitación y desorientación), mientras que la escopolamina produce sedación a dosis bajas, aunque a dosis elevadas produce efectos similares a los de la atropina. También tiene un efecto antiemético. Estos fármacos afectan al sistema extrapiramidal, disminuyendo el temblor y la rigidez en los enfermos de Parkinson y los efectos secundarios de muchos antipsicóticos.

Farmacocinética

Los de estructura terciaria se absorben rápidamente por vía oral y atraviesan la barrera hematoencefálica. También se absorben bien tras la aplicación local a superficies mucosas. Los de estructura cuaternaria presentan peor absorción por vía oral y atraviesan peor la barrera hematoencefálica, mostrando acciones más localizadas en los aparatos digestivo o respiratorio si se administran con inhaladores.

Efectos adversos

Los más frecuentes son: sequedad de boca, visión borrosa, midriasis, dificultad para la micción, estreñimiento y palpitations. A dosis más elevadas pueden dar lugar a fotofobia, ciclopejía, disuria, retención urinaria, alteraciones de la respiración, vómitos, disfagia, íleo paralítico, taquicardia e hipertensión arterial (HTA). En el sistema nervioso central pueden aparecer cefaleas, agitación, confusión, insomnio, alucinaciones e hipertermia.

Aplicaciones terapéuticas

Se utilizan en premedicación anestésica (atropina), tratamiento de la hipermotilidad intestinal, exploración de la retina y fondo de ojo, tratamiento de diversas afecciones inflamatorias del ojo (tropicamida), enfermedad de Parkinson y efectos secundarios extrapiramidales de antipsicóticos (benzatropina), tratamiento del asma y la bronquitis (ipratropio) de forma inhalada y en la cinetosis (escopolamina).

Cuidados de enfermería

La administración intravenosa se debe realizar lentamente, ya que en caso contrario pueden aparecer síntomas de intoxicación aguda, como taquicardia, HTA, distrés respiratorio o convulsiones. Además, hay que asegurarse de tener al alcance anticolinesterásicos y asistencia respiratoria, ya que pueden ser necesarios en casos de intoxicación. Cuando se administran por vía oral hay que hacerlo unos 30 min antes de las comidas, para evitar las molestias digestivas, y es conveniente que el paciente ingiera frecuentemente cantidades pequeñas de alimentos. Por otra parte, hay que educar al paciente para prevenir el estreñimiento, recomendándole una dieta rica en fibra y un aumento de la ingesta de líquidos. En los pacientes ancianos, los antimuscarínicos pueden empeorar la coordinación, por lo que han de ser controlados más de cerca.

BLOQUEADORES GANGLIONARES

El único bloqueador ganglionar que en la actualidad se utiliza con cierta frecuencia es el trimetafán, que antagoniza la acción postsináptica de acetilcolina en los receptores nicotínicos de los ganglios autónomos, tanto simpáticos como parasimpáticos.

Acciones farmacológicas

Son numerosas y complejas debido a que inhiben tanto los ganglios simpáticos como los parasimpáticos, por lo que el efecto final depende del tono predominante en un órgano determinado (v. tabla 6-1). A nivel cardiovascular, el trimetafán disminuye la presión arterial, produciendo hipotensión postural. En el corazón el efecto es variable, aunque en general produce taquicardia.

Efectos adversos

Los más frecuentes son: sequedad de boca, estreñimiento, anorexia, fatiga, midriasis, visión borrosa, hipotensión ortostática y mareos.

Aplicaciones terapéuticas

Se aplica por vía intravenosa en la práctica clínica para *inducir hipotensión* controlada durante la anestesia. Puede utilizarse también para disminuir la presión arterial en casos de urgencia.

BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

Los bloqueadores neuromusculares impiden la transmisión de los impulsos colinérgicos en la placa neuromuscular, produciendo parálisis de la musculatura esquelética, de ahí que se usen fundamentalmente en procedimientos quirúrgicos. Aunque a dosis terapéuticas el bloqueo producido por estos fármacos se ejerce a nivel muscular, a dosis elevadas se puede ampliar a receptores

colinérgicos de ganglios autónomos y órganos efectores, dando lugar a efectos adversos.

Clasificación y mecanismo de acción

Según su mecanismo de acción, se clasifican en: *a*) no despolarizantes, que antagonizan competitivamente la unión de acetilcolina a los receptores nicotínicos, y d-tubocurarina considerado el fármaco de elección de este grupo, aunque incluye a otros como atracurio, mivacurio, pancuronio, vecuronio, y *b*) despolarizantes, que producen una activación inicial de los receptores nicotínicos de la placa neuromuscular (despolarización), seguida de una parálisis de breve duración; el único fármaco de este grupo con utilidad clínica en la actualidad es el suxametonio o succinilcolina.

Acciones farmacológicas

Los bloqueadores no despolarizantes producen inicialmente debilidad muscular, que rápidamente se convierte en parálisis. No todos los músculos poseen la misma susceptibilidad a estos fármacos, y a dosis bajas afectan a los músculos pequeños que producen contracciones rápidas, como los de los párpados o los dedos. A dosis superiores afectan a los músculos del tronco, el cuello y las extremidades, y a dosis más elevadas, los músculos intercostales y el diafragma. El orden de recuperación de la parálisis es inverso al orden de afectación. Algunos fármacos de este grupo producen, a dosis terapéuticas, hipotensión o taquicardia.

Por otra parte, tras la administración de bloqueadores despolarizantes aparecen en primer lugar fasciculaciones musculares en tórax y abdomen, seguidas de una parálisis completa.

Farmacocinética

Estos fármacos se administran por vía intravenosa. La duración del efecto depende en gran medida de la estabilidad plasmática y de la vía de eliminación del fármaco administrado (tabla 7-1). Así, en los bloqueadores no despolarizantes, la duración de la acción para d-tubocurarina y pancuronio es prolongada (1-2 h), mientras que el vecuronio y el atracurio poseen una duración de acción intermedia (30-40 min) o corta (15 min), como el mivacurio. El suxametonio, hidrolizado rápidamente por las colinesterasas plasmáticas, presenta una acción muy breve (10 min).

Efectos adversos

El principal efecto adverso para los bloqueadores no despolarizantes es la *hipotensión*, muy marcada con d-tubocurarina y más leve o nula con otros. Tras la administración de pancuronio se puede observar *taquicardia*.

En ocasiones, el suxametonio puede ocasionar *mialgias postoperatorias*, *bradicardia* (se previene con atropina), *arritmias* cardíacas por liberación de K^+ (especialmente en pacientes quemados o con traumatismos). En

TABLA 7-1. Características de los bloqueadores neuromusculares

Fármaco	Velocidad de inducción	Duración de acción
d-tubocurarina	Lenta (~5 min)	Prolongada (1-2 h)
Pancuronio	Intermedia (2-3 min)	Prolongada
Vecuronio	Intermedia	Intermedia (30-40 min)
Atracurio	Intermedia	Intermedia
Mivacurio	Rápida (~2 min)	Corta (~15 min)
Suxametonio	Rápida	Corta (~10 min)

muy raras ocasiones este fármaco puede causar *hipertermia maligna*, fundamentalmente cuando se asocia a halotano, aunque también puede aparecer cuando se asocia a enflurano (anestésicos halogenados), y su tratamiento consiste en la administración de dantroleno. Esta condición es grave y tiene una mortalidad elevada.

En ciertos pacientes con deficiencia grave de colinesterasas plasmáticas (origen genético, hepatopatías, neonatos, hipotiroidismo, cáncer, collagenosis), el suxametonio y el mivacurio pueden producir *parálisis prolongadas* al reducirse la actividad de las colinesterasas plasmáticas.

Aplicaciones terapéuticas

Los bloqueadores neuromusculares se utilizan en situaciones que requieran relajación muscular intensa, como en las *intervenciones quirúrgicas*. La elección del fármaco que se va a utilizar dependerá de la duración de la intervención. Además, los bloqueadores neuromusculares tienen otros usos en situaciones en las que se pretende conseguir relajación muscular intensa de corta duración, como *intubación* endotraqueal, la reducción de las contracciones musculares durante la terapia electroconvulsiva o en manipulaciones ortopédicas para disminuir luxaciones y fracturas.

Cuidados de enfermería

La administración de los bloqueadores neuromusculares debe controlarse adecuadamente para no producir una intoxicación aguda que implique parálisis respiratoria. Tras su utilización hay que tener precaución al administrar otros fármacos que podrían potenciar el efecto residual de los bloqueadores neuromusculares. La apnea producida por bloqueadores no despolarizantes revierte con anticolinesterásicos, mientras que la producida por bloqueadores despolarizantes se trata con respiración asistida, nunca con anticolinesterásicos, que incluso podrían empeorar el cuadro.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- La administración intravenosa de antagonistas muscarínicos debe realizarse lentamente para evitar los síntomas propios de una intoxicación aguda, y se deben tener al alcance anticolinesterásicos y asistencia respiratoria, para revertir una posible intoxicación.
- Para prevenir el estreñimiento ante la administración de antagonistas muscarínicos, se recomienda una dieta rica en fibra y un aumento de la ingesta de líquidos.
- Advertir de la posibilidad de caídas en pacientes ancianos con la administración de antagonistas muscarínicos, ya que pueden empeorar la coordinación de movimientos.
- La administración intravenosa de los bloqueadores neuromusculares y la administración posquirúrgica de otros fármacos debe controlarse adecuadamente para no producir una intoxicación que implique parálisis respiratoria. Si la apnea es producida por bloqueadores no despolarizantes revierte con anticolinesterásicos, mientras que la producida por bloqueadores despolarizantes se trata con respiración asistida, nunca con anticolinesterásicos, que incluso podrían empeorar el cuadro.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Brody TM, Larner JL, Minneman, KP. Human pharmacology. Molecular to clinical. 3.ª ed. San Luis: Mosby; 1998.
 Flórez A, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003.
 Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman-

Gilman A. Goodman y Gilman's. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 1996.

Malseed RT, Goldstein FJ, Balkon N. Pharmacology. Drug therapy and nursing considerations. 4.ª ed. Filadelfia: Lippincott; 1995.
 Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacología. 5.ª ed. Madrid: Elsevier España; 2004.



CASOS CLÍNICOS

7. Acude a la consulta de atención primaria un niño que ha ingerido unas bayas silvestres durante una excursión campestre. Presenta sequedad de boca, visión borrosa, midriasis, fotofobia, taquicardia, agitación y alucinaciones. ¿Cuáles serían la justificación de tales síntomas y el tratamiento indicado?
8. A un paciente se le ha practicado una intervención quirúrgica de breve duración, y ha recibido halotano como anestesia. Además, ha recibido un bloqueador neuromuscular para producir relajación muscular. El paciente comienza a presentar fiebre elevada y espasmos musculares. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?, ¿qué bloqueador neuromuscular se le ha administrado? y ¿qué fármaco se utiliza para tratar esta reacción adversa, además de las medidas de soporte?
9. Se realiza una intubación endotraqueal en el servicio de urgencias a un paciente con hipotiroidismo al que se le ha administrado un bloqueador neuromuscular. Al cabo de 20 min se observa que la parálisis muscular inducida no ha revertido. ¿A qué se debe la prolongación del efecto del bloqueador neuromuscular y cuáles serían las medidas terapéuticas a seguir?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

- 37. ¿Cuál de los siguientes antagonistas muscarínicos se utiliza en el tratamiento del broncoespasmo en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica?**
- Atropina.
 - Escopolamina.
 - Ipratropio.
 - Pirenzepina.
 - Benzatropina.
- 38. ¿Cuál de los siguientes efectos adversos se debe a la administración de antagonistas muscarínicos?**
- Sialorrea.
 - Lagrimeo.
 - Aumento de la secreción ácida.
 - Sudoración.
 - Sequedad de boca.
- 39. ¿Cuál de los siguientes fármacos se utiliza para la exploración de la retina y fondo de ojo?**
- Trimetafán.
 - Tropicamida.
 - Pirenzepina.
 - Suxametonio.
 - Pancuronio.
- 40. ¿Cuál de los siguientes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes produce con mayor intensidad hipotensión arterial?**
- Atracurio.
 - Metocurina.
 - Pancuronio.
 - d-tubocurarina.
 - Vecuronio.
- 41. ¿Cuál de los siguientes efectos adversos podría aparecer tras la administración de suxametonio, bloqueador despolarizante utilizado en clínica?**
- Mialgia postoperatoria.
 - Bradycardia.
 - Arritmia.
 - Hipertermia maligna.
 - Todas las respuestas anteriores son correctas.
- 42. ¿Cuál de los siguientes bloqueadores neuromusculares puede producir apnea que no revierta con la administración de anticolinesterásicos?**
- Suxametonio.
 - Vecuronio.
 - Atracurio.
 - d-tubocurarina.
 - Mivacurio.

ESTIMULANTES ADRENÉRGICOS

E. Martín Montañez, J. Pavía Molina y J.J. Ballesta Payá

OBJETIVOS

- Conocer los fármacos que actúan como estimulantes adrenérgicos.
- Indicar los distintos mecanismos por los cuales se puede incrementar la neurotransmisión catecolaminérgica.
- Conocer el mecanismo de acción de los distintos estimulantes adrenérgicos.
- Describir las acciones farmacológicas y propiedades farmacocinéticas de los estimulantes adrenérgicos.
- Exponer las aplicaciones terapéuticas y principales reacciones adversas de los estimulantes adrenérgicos, así como las precauciones que debe tomar el personal de enfermería en el manejo de estos fármacos y cuidado de los pacientes tratados con ellos.

INTRODUCCIÓN

Los estimulantes adrenérgicos son aquellos compuestos con capacidad para activar el sistema adrenérgico, imitando de alguna manera las acciones de las catecolaminas naturales.

Dependiendo de su mecanismo de acción se pueden clasificar en: *a) fármacos adrenérgicos de acción directa*, que son agonistas α y/o β , que al fijarse a los receptores los activan y provocan respuestas muy similares a la estimulación de los mismos por sus agonistas endógenos; *b) fármacos adrenérgicos de acción indirecta*, sustancias que incrementan la tasa de catecolaminas en la hendidura sináptica por favorecer la liberación o inhibir la recaptación de catecolaminas, y *c) fármacos adrenérgicos de acción mixta*, que comparten ambos mecanismos de acción.

FÁRMACOS ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN DIRECTA

Clasificación y mecanismo de acción. Se clasifican en: *a) agonistas naturales*, como la noradrenalina (agonista α_1 , α_2 , β_1) y adrenalina (agonista α_1 , α_2 , β_1 , β_2), y *b) agonistas sintéticos y semisintéticos*: preferentemente α_1 , fenilefrina; preferentemente α_2 , clonidina; inespecíficos (α_1 , α_2) oximetazolina; preferentemente β_1 , dobutamina; preferentemente β_2 , salbutamol, terbutalina, salmeterol y formoterol; e inespecíficos (β_1 , β_2) como isoprenalina. Todos ellos son agonistas de los receptores citados α y β -adrenérgicos.

Acciones farmacológicas. Las acciones esperadas tras el uso de estos agonistas serían las derivadas del estímulo fisiológico de los receptores para los que son selectivos (tabla 8-1); no obstante, la especificidad de los efectos farmacológicos dependerá de dos factores: *a) dosis administrada* del fármaco (el estímulo específico receptorial se aprecia con dosis terapéuticas, ya que al incrementar éstas, el fármaco amplía su espectro agonista a los demás subtipos receptoriales catecolaminérgicos), y *b) mecanismos compensatorios* (junto al efecto esperado por activación receptorial tisular, hay que valorar los efectos de la compensación fisiológica, que también es de naturaleza adrenérgica). Es-

TABLA 8-1. Acciones fisiológicas mediadas por los distintos tipos de receptores adrenérgicos

Tejido/Sistema	α_1	α_2	β_1	β_2	β_3
Vasos sanguíneos	Constricción	Constricción	—	Relajación	—
Corazón	—	—	↑ Frecuencia ↑ Velocidad conducción y auto- maticidad en focos ectópicos ↑ Contractilidad	—	—
Bronquios	Contracción	—	—	Relajación	—
Gastrointestinal					
Esfínteres	Contracción	—	—	—	—
Músculo liso	Contracción	Relajación (pre- sináptico)	—	Relajación	—
Vejiga					
Esfínteres	Contracción	—	—	—	—
Detrusor	—	—	—	Relajación	—
Útero	Contracción	—	—	Relajación	—
Aparato seminal	Contracción	—	—	Relajación	—
Ojo					
Radial del iris	Contracción	—	—	—	—
Músculo ciliar	—	—	—	Relajación	—
Hígado	Glucogenólisis	—	—	Glucogenólisis	—
Tejido adiposo	—	Lipólisis	—	—	↑ Lipólisis
Terminaciones nerviosas					
Adrenérgicas	—	↓ Liberación	—	↑ Liberación	—
Colinérgicas	—	↓ Liberación	—	—	—
Glándula salival	Liberación K ⁺	—	↑ Amilasa	—	—
Plaquetas	—	↑ Agregación	—	—	—
Mastocitos	—	—	—	↓ Liberación de histamina	—

tos mecanismos compensatorios se producen sobre todo a nivel cardiovascular (p. ej., bradicardia ante vasoconstricción y taquicardia ante vasodilatación).

Farmacocinética. La absorción suele ser muy escasa con la administración por vía oral, su distribución es muy amplia (si bien apenas atraviesan la barrera hematoencefálica), se biotransforman en el hígado y se eliminan mayoritariamente en forma de metabolitos inactivos por la orina.

Efectos adversos. En términos generales, son consecuencia de una exageración de sus acciones farmacológicas; bien por estímulo α (isquemias de mucosas y submucosas locales en aplicación tópica e hipertensión arterial con peligro de hemorragia cerebral, sobre todo en ancianos), o bien por estímulo β (taquicardia sinusal, arritmias y crisis de angina de pecho por aumento del consumo de oxígeno

no por parte del miocardio). Los anestésicos generales aumentan la sensibilidad del miocardio por los agonistas β .

Aplicaciones terapéuticas. En la *parada cardíaca* (por bloqueos auriculoventriculares, accidentes por electricidad, anestésicos, etc.) se puede administrar adrenalina intracardiaca, pero con el riesgo de convertir una asistolia en fibrilación ventricular. En *estados de shock* (en el *shock anafiláctico*, el tratamiento fundamental es la administración de adrenalina junto a antihistamínicos y corticoides; en el *shock por vasodilatación* neurógena por fármacos, se administran *agonistas α* ; en el *shock cardiogénico* y en el *endotóxico* dependerá del estado del paciente en ese momento [v. cap. 61]). En estados de *hipotensión* (se administran *agonistas α* sólo cuando fallan las medidas físico-posturales), en *congestiones localizadas* (mucosa na-

sal, sinusitis, catarros, etc., se usan agonistas α de aplicación tópica, como oximetazolina, que a largo plazo pueden producir isquemia de la mucosa ante un uso indiscriminado). Se utilizan como *vasoconstrictores locales*, habitualmente adrenalina (para prevenir hemorragias en piel o mucosas, o disminuir la absorción de anestésicos locales). En el tratamiento de *broncoconstricción asmática* y *broncopatías crónicas* (se usan generalmente por vía inhalatoria los agonistas β_2 de acción corta como salbutamol y terbutalina o de acción prolongada como salmeterol). En usos oftálmicos (para *exploraciones oculares* por su acción midriática se utilizan agonistas α , que tienen la ventaja, en comparación con los antimuscarínicos, de que no producen cicloplejía ni aumentan la presión intraocular; de hecho, se pueden utilizar para disminuirla). Para *retrasar partos prematuros* (se utilizan agonistas β_2 , como ritodrina o salbutamol, al producir inhibición de las contracciones uterinas).

FÁRMACOS ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN INDIRECTA

Clasificación y mecanismo de acción. Son fármacos que incrementan la tasa de catecolaminas en la hendidura sináptica por distintos mecanismos: *a*) incrementando la síntesis de catecolaminas (L-Dopa, precursor de dopamina); *b*) estimulando la liberación de catecolaminas (tiramina, no comercializada como fármaco); *c*) inhibiendo la recaptación de catecolaminas (antidepresivos tricíclicos [v. cap. 20], y cocaína), y *d*) inhibiendo la metabolización de catecolaminas (inhibidores de la monoaminoxidasa [v. cap. 20]).

Acciones farmacológicas y efectos adversos. Derivan de la estimulación de los receptores de catecolaminas, de ahí que no exista un cuadro definido de efectos, si bien, en términos muy generales, predominan los efectos α -adrenérgicos periféricos, y la mayoría de sus efectos in-

deseables son de origen cardiovascular (arritmia, hipertensión, etc.).

Aplicaciones terapéuticas. Todos ellos presentan la propiedad de estimular las funciones del sistema nervioso central (SNC) (atravesan la barrera hematoencefálica), hecho que condiciona, en la mayoría de los casos, su uso clínico. Así, L-Dopa, se usa como precursora de la dopamina en la *enfermedad de Parkinson*, ya que la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica. Para evitar la metabolización de la L-Dopa a nivel periférico, se administra junto con inhibidores de enzimas metabolizadoras como la carbidopa. La tiramina no tiene aplicaciones clínicas, si bien está presente en algunos alimentos, y puede originar el denominado *síndrome del queso* (crisis hipertensiva al consumir este alimento, especialmente quesos muy curados, en pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa). Los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminoxidasa se utilizan en el tratamiento de *síndromes depresivos* (v. cap. 20).

FÁRMACOS ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN MIXTA

Son fármacos que poseen efecto agonista sobre los receptores de catecolaminas y, además, incrementan la tasa de catecolaminas en la sinapsis. Presentan buena absorción oral y atraviesan la barrera hematoencefálica. Entre ellos destacan: *a*) *anfetamina* y *derivados*, con acción agonista α y β , incrementan la liberación de noradrenalina y poseen acción inhibitoria de su recaptación, pero además estimulan directamente los receptores noradrenérgicos y dopaminérgicos. Se consideran sustancias de abuso, producen un estímulo generalizado del SNC y tienen efecto anorexígeno, por lo que se utilizan como *psicoestimulantes* en la narcolepsia y en el tratamiento del *síndrome del niño hiperactivo* (paradójicamente), y *b*) *efedrina*, que estimula la liberación de catecolaminas y es un agonista α y β . Además de sus efectos sistémicos, produce un estímulo generalizado del SNC me-



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Durante y tras la infusión de estimulantes adrenérgicos por vía intravenosa, monitorizar el flujo de infusión y controlar la presión arterial cada 2-5 min. Vigilar al paciente en todo momento y observar el color de la piel y su temperatura.
- Controlar la frecuencia y el ritmo cardíacos.
- Controlar signos de sobredosificación (dolor de cabeza, visión borrosa, vómitos o síntomas anginosos).
- Se debe intentar mantener un volumen sanguíneo adecuado en prevención de fenómenos de isquemia tisular, que pueden aparecer por el efecto vasoconstrictor de estos fármacos.
- Administrar en venas de grueso calibre de forma alterna para minimizar el riesgo de necrosis. Evitar las venas de las piernas, sobre todo en ancianos.

nor que el de la anfetamina y sus derivados. Se usa como *descongestionante nasal* y para producir *midriasis exploratorias*.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Aschenbrenner DS, Cleveland WL, Venable SJ. Drug therapy in nursing. 2.ª ed. Filadelfia: Lippincott; 2003.
 British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary, vol. 51, marzo 2006.
 Brody TM, Larner JL, Minneman KP. Human pharmacology. Molecular to clinical. 3.ª ed. San Luis: Mosby; 1998.
 Deglin J, Vallerand A. Davis drug guide for nurses. 9.ª ed. Filadelfia: F.A. Davis Company; 2005.
 Flórez A, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003.

Gahart B, Nazareno A. Intravenous medications for nurses and allied health professionals. 22.ª ed. San Luis: Mosby; 2006.
 Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman-Gilman A. Goodman y Gilman's. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2003.
 Malseed RT, Goldstein FJ, Balkon N. Pharmacology. Drug therapy and nursing considerations. 4.ª ed. Filadelfia: Lippincott; 1995.
 Proskocil BJ, Fryer AD. Beta2-agonist and anticholinergic drugs in the treatment of lung disease. Proc Am Thorac Soc. 2005;2:305-12.
 Rajput A, Rajput AH. Parkinson's disease management strategies. Expert Rev Neurother. 2006;6:91-9.
 Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacología. 5.ª ed. Madrid: Elsevier España; 2004.



CASOS CLÍNICOS

10. Ingresa en urgencias un paciente con crisis hipertensiva e intensa cefalea palpitante. Refiere haber comido queso curado y comenta que está en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa. ¿A qué se debe el estado de este paciente?
11. Tras la administración de un fármaco a un paciente, éste presenta prurito, malestar general importante, opresión torácica, vómitos y diarrea. En el período de observación empeora y presenta edema laríngeo, broncoespasmo e hipotensión. ¿Qué cuadro sospecharía y cuál sería la intervención inmediata que se debe realizar?
12. Ingresa en la urgencias de atención primaria un paciente con crisis asmática leve. ¿Cuál sería la medida broncodilatadora que se debería adoptar?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

43. ¿Cuáles de las siguientes aplicaciones terapéuticas no son propias de los fármacos estimulantes adrenérgicos?
 - a) Estados hipertensivos.
 - b) Midriasis exploratorias.
 - c) Descongestionantes nasales.
 - d) Inhibición de las contracciones uterinas.
 - e) Vasoconstricción local.
44. ¿Cuáles de las siguientes acciones farmacológicas son propias del estímulo de receptores adrenérgicos α_1 ?
 - a) Broncodilatación.
 - b) Incremento de la fuerza de contracción cardíaca.
 - c) Vasoconstricción.
 - d) Relajación de esfínteres digestivos.
 - e) Disminución de contracciones uterinas.
45. ¿Cuál de los siguientes fármacos no es un agonista adrenérgico preferentemente β_2 ?
 - a) Salbutamol.
 - b) Clonidina.
 - c) Terbutalina.
 - d) Salmeterol.
 - e) Formoterol.

46. ¿Cuál de los siguientes fármacos es un estimulante adrenérgico de acción indirecta?

- a) Efedrina.
- b) Dobutamina.
- c) L-Dopa.
- d) Isoprenalina.
- e) Oximetazolina.

47. Señale cuál de las siguientes afirmaciones sobre el mecanismo de acción de los fármacos estimulantes adrenérgicos indirectos es incorrecta:

- a) Incrementan la síntesis del neurotransmisor.
- b) Estimulan la liberación del neurotransmisor.
- c) Inhiben la recaptación del neurotransmisor.
- d) Bloquean los receptores adrenérgicos.
- e) Inhiben la metabolización del neurotransmisor.

48. Señale la afirmación correcta acerca de anfetamina:

- a) Es un estimulante adrenérgico de acción mixta.
- b) Supresor del apetito.
- c) Produce un estímulo generalizado del sistema nervioso central.
- d) Es una sustancia de abuso.
- e) Todas las respuestas anteriores son ciertas.

BLOQUEADORES ADRENÉRGICOS

E. Martín Montañez, J. Pavía Molina, F. Martos Crespo y J.J. Ballesta Payá

OBJETIVOS

- Conocer los fármacos que tienen actividad como bloqueadores adrenérgicos.
- Describir el mecanismo de acción de estos fármacos.
- Indicar el uso de los bloqueadores, especialmente bloqueadores β en la clínica humana.
- Conocer las enfermedades en las que está contraindicado el uso de bloqueadores adrenérgicos.
- Detectar las posibles reacciones adversas que pueden aparecer con el uso de los bloqueadores adrenérgicos y las principales medidas que debe tomar el personal de enfermería en el manejo de estos fármacos y el cuidado de los pacientes tratados con ellos.

INTRODUCCIÓN

Los bloqueadores adrenérgicos son sustancias cuya principal acción es inhibir la transmisión catecolaminérgica endógena. Dependiendo de su mecanismo de acción se pueden clasificar en: *a) bloqueadores adrenérgicos de acción directa*, son antagonistas de los receptores α y/o β , y *b) bloqueadores adrenérgicos de acción indirecta*, sustancias que disminuyen la tasa de catecolaminas en la hendidura sináptica.

BLOQUEADORES ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN DIRECTA

Antagonistas de los receptores α

Clasificación. Según el tipo de bloqueo que produzcan, se pueden clasificar en: *a) bloqueadores irreversibles*, como fenoxibenzamina y benextramina, y *b) bloqueadores reversibles*, entre los que se encuentran bloqueadores *selectivos con selectividad α_1* , como prazosina, doxazosina, terazosina y tamsulosina; bloqueadores *selectivos con selectividad α_2* , como yohimbina (no utilizado en clínica); bloqueadores *no selectivos con actividad α_1/α_2* , como fentolamina (obsoleto) y, finalmente, los *derivados ergóticos*, como ergotamina, dihidroergotamina, ergometrina y bromocriptina.

Mecanismo de acción. Se unen a los receptores α e impiden que sean activados por las catecolaminas endógenas. Sin embargo, existen algunos puntos que hay que destacar: *a) los bloqueadores irreversibles establecen enlaces covalentes*, por lo que su efecto será prolongado; *b) algunas sustancias presentan efecto agonista parcial α (derivados ergóticos)*, estimulando o bloqueando al receptor según su mayor o menor actividad intrínseca, y la presencia de agonistas con mayor actividad que ellos, y *c) algunos bloqueadores α tienen efecto sobre otros receptores (los derivados ergóticos son agonistas parciales dopaminérgicos y serotoninérgicos)*.

Acciones farmacológicas. Originan acciones contrarias a las del estímulo α (v. cap. 8), sobre todo en el sistema cardiovascular, donde de *forma general* por bloqueo α , producen *vasodilatación e hipotensión postural* y aumentan el

gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca como respuesta refleja a la disminución de la presión arterial mediada por los receptores β . El bloqueo α_2 concomitante tiende a incrementar la liberación de noradrenalina, aumentando así la taquicardia refleja que aparece ante la hipotensión. También provocan bloqueo de reflejos de control α producidos por adrenalina (vasoconstricción), pero no los de control β (vasodilatación); además, no invierten la actividad α_1 de la noradrenalina. Por otra parte, los bloqueadores α_1 selectivos dan lugar a vasodilatación y cierta hipotensión postural, pero con menos taquicardia que los antagonistas no selectivos; también originan relajación del músculo liso del cuello vesical y la cápsula prostática. Los derivados ergóticos producen asimismo vasodilatación por bloqueo α , pero son agonistas parciales, por lo que también se observa estimulación de estos receptores y, por tanto, un efecto estimulante de la fibra muscular lisa con vasoconstricción y uteroconstricción (los derivados dihidrogenados prácticamente no poseen este efecto agonista).

Efectos adversos. Cabe señalar la *hipotensión ortostática* (por vasodilatación), *taquicardia compensadora* excesiva o por bloqueo α_2 e *impotencia*.

Aplicaciones terapéuticas. En *feocromocitoma* (se usa fenoxibenzamina junto con un bloqueador β_1 antes y du-

rante la cirugía, ya que la manipulación del tumor libera adrenalina), *hipertensión esencial* (fármacos selectivos α_1 , como prazosina o doxazosina y terazosina de acción más prolongada que prazosina), *insuficiencias vasculares periféricas* (sólo si existe componente vasospástico [síndrome de Raynaud] y no un componente obstructivo [arteriosclerosis]), *insuficiencia cardíaca* (prazosina y análogos, por su efecto reductor sobre la precarga y poscarga), *ataques agudos de migraña* (derivados ergóticos, que por su acción agonista α producen vasodilatación cerebral), ciertas fases del *shock* (en las que hay que preservar la irrigación visceral) y en manifestaciones funcionales de la *hipertrofia benigna de próstata* (se utilizan los bloqueadores selectivos α_1 como doxazosina o tamsulosina; este último presenta cierta selectividad por la vejiga y causa menos hipotensión que la doxazosina).

Antagonistas de los receptores β (bloqueadores β)

Clasificación. Según su selectividad por los subtipos receptoriales, se clasifican en: a) bloqueadores *preferentemente β_1 o cardiosselectivos*, como atenolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, metoprolol o nebivolol; b) bloqueadores *preferentemente β_2* , como butoxamina (sin aplicaciones clínicas); c) *no selectivos β_1/β_2* , como carteolol, nadolol, ox-

TABLA 9-1. Principales características farmacocinéticas de los bloqueadores β -adrenérgicos

Fármaco	Selectividad β_1/β_2	Vasodilatador	Agonista parcial	t $_{1/2}$ (h)	Eliminación
Atenolol	Sí	No	No	5-8	Renal
Bisoprolol	Sí	No	No	10	Renal/hepática
Carteolol	No	No	No	6	Renal/hepática
Carvedilol	No	Moderado	Moderada	6	Hepática
Celiprolol	Sí	Moderado	Pobre	5	Renal
Esmolol	Sí	No	No	0,13-0,15	Sanguínea
Labetalol	No	Moderado	Moderada	4-6	Hepática
Metoprolol	Sí	No	No	3-4	Hepática
Nadolol	No	No	No	10-20	Renal
Nebivolol	Sí	No	No	3	Hepática
Oxprenolol	No	No	Moderada	2,5	Hepática
Propranolol	No	No	No	3-5	Hepática
Sotalol	No	No	No	8	Renal
Timolol	No	No	No	3-5	Renal/hepática

t $_{1/2}$: semivida de eliminación.

prenolol, propranolol, sotalol o timolol, y *d*) fármacos con acción *antagonista* α y β , como carvedilol o labetalol.

La mayor parte de los bloqueadores β son inactivos sobre los receptores β_3 , por lo que no influyen en la lipólisis.

Mecanismo de acción. Se unen al receptor β y lo mantienen en un estado de baja afinidad, incapaz de acoplarse al sistema del adenosin 3',5'-monofosfato cíclico. Algunos bloqueadores β poseen efecto agonista parcial (oxprenolol, carvedilol, celiprolol, labetalol), evidenciable con dosis bajas y en personas con un bajo tono adrenérgico basal.

Acciones farmacológicas: *a*) por bloqueo β_1 cardiovascular (disminución de las propiedades cardíacas, como frecuencia, excitabilidad y fuerza de contracción, con reducción del gasto cardíaco y, por tanto, del consumo miocárdico de O_2 y disminución de la presión arterial debido a la suma de varios factores, como reducción del gasto cardíaco, disminución de mecanismos compensadores hipertensores, bloqueo presináptico e inhibición de la liberación de renina); *b*) por bloqueo β_2 (se produce un predominio del tono α -adrenérgico y muscarínico a nivel bronquial y uterino con broncoconstricción y uteroconstricción, efectos que se dan en menor proporción con los bloqueadores β_1 selectivos. A nivel metabólico disminuyen la secreción de insulina e inhiben la glucogenólisis, predominando este segundo efecto, por lo que en pacientes diabéticos o individuos propensos a presentar hipoglucemia aumenta la probabilidad de que se produzca una relativa hipoglucemia inducida por el ejercicio, situación en que se necesitan las reservas hepáticas de glucosa; además, se disminuye la secreción de renina, y *c*) otros efectos son: inhibición de los canales de sodio en membranas cardíacas y neuronales (a dosis altas), reducción de la producción de humor acuoso y facilitación de su drenaje (tanto en aplicación tópica como sistémica); en el sistema nervioso central (SNC), ayudan a controlar los estados de ansiedad, facilitan el efecto de los neurolépticos, mejoran el cuadro de jaqueca y poseen cierto efecto antitremorígeno.

Farmacocinética. Se absorben bien por vía oral (excepto acebutolol); se distribuyen extensamente por el organismo, y casi todos atraviesan la barrera hematoencefálica y presentan fenómenos de redistribución (sobre todo nadolol y penbutolol). Se biotransforman en el hígado (excepto nadolol) y se eliminan por la orina (tabla 9-1). Existe una gran variabilidad interindividual en los parámetros cinéticos de los bloqueadores β , que tienen una pobre relación entre dosis y concentraciones plasmáticas.

Efectos adversos. Por bloqueo β_1 periférico excesivo puede aparecer *bradicardia* y *bloqueo de conducción cardíaca* (en ciertas alteraciones del corazón, su funcionalismo depende en parte de los impulsos simpáticos, que son necesarios para mantener un gasto cardíaco adecuado. Si se elimina este estímulo, se puede provocar fallo cardíaco, y por ello, en estos casos, se utilizan los bloqueadores β con actividad agonista parcial, pues por su propia acción, mantienen el funcionalismo cardíaco en reposo, y al mismo tiempo insensibilizan la respuesta cardíaca a la incre-

mentada actividad nerviosa simpática o a la adrenalina circulante). Por bloqueo β_2 periférico inducen *crisis de broncoespasmo* (contraindicados en asmáticos y personas con broncopatías crónicas) e *hipoglucemia mantenida tras ejercicio* (en pacientes diabéticos e individuos propensos a crisis hipoglucémicas al no permitir la salida de reservas glucídicas hepáticas), *frialdad en las extremidades* (por pérdida de la vasodilatación mediada por los receptores β -adrenérgicos en vasos cutáneos).

Independientes del bloqueo β periférico, cabe señalar *alteraciones del sueño* (pesadillas) y *depresión* (por sus efectos centrales), *fatiga* o *cansancio* (por disminución del rendimiento cardíaco y de la irrigación de los músculos) y *reacciones alérgicas e inmunitarias*, sobre todo a nivel dérmico (el acebutolol provoca un incremento de anticuerpos antinucleares).

Otra reacción adversa es el «efecto rebote» o *síndrome de retirada* que se presenta al suspender bruscamente el tratamiento y se centra a nivel cardíaco (produciendo arritmias e insuficiencia coronaria). Es consecuencia de una hipersensibilidad receptorial por bloqueo prolongado.

Aplicaciones terapéuticas. En el sistema cardiovascular, en la *insuficiencia coronaria* clínicamente estable (disminuyen el trabajo cardíaco y el consumo miocárdico de O_2 prolongando la supervivencia), *postinfarto inmediato* (reducen la incidencia de arritmias y la recurrencia del infarto), *hipertensión arterial* (también durante la gestación, labetalol), *arritmias cardíacas* (mayor efecto los más cardioselectivos), *miocardiopatía obstructiva* (disminuyen la frecuencia y la fuerza de eyección ventricular, así como las resistencias periféricas) y *profilaxis de la angina de pecho* (al reducir el consumo cardíaco de O_2) (v. caps. 24-27). También están indicados en el *tratamiento del glaucoma de ángulo abierto* (usándose timolol en aplicación tópica al disminuir la producción de humor acuoso), *hipertiroidismo* (como tratamiento complementario para disminuir muchos de los síntomas asociados, como taquicardia, arritmias, temblor); en el SNC, en la *profilaxis de la jaqueca*, en ciertos tipos de *temblores esenciales* (como el temblor esencial benigno) y en *crisis de ansiedad* (alivian el temblor y las palpitaciones producidas por aumento de la actividad simpática).

BLOQUEADORES ADRENÉRGICOS INDIRECTOS O PRESINÁPTICOS

Son sustancias que disminuyen la tasa de catecolaminas en la hendidura sináptica por inhibir la liberación o favorecer la recaptación de catecolaminas. Este descenso de catecolaminas puede llevarse a cabo de tres formas: *a*) inhibiendo la síntesis; *b*) inhibiendo el almacenamiento, y *c*) inhibiendo la liberación de catecolaminas.

Inhibidores de la síntesis de catecolaminas

Actúan directamente a través de la inhibición de distintas enzimas que participan en la síntesis de catecolaminas

(tirosinahidroxilasa, dopadecarboxilasa) o con la formación de falsos neurotransmisores. Así, tenemos: *a) inhibidores de la tirosinahidroxilasa*, utilizada ocasionalmente la α -metiltirosina en el tratamiento del *feocromocitoma*, ya que presenta muchos efectos indeseables (hipotensión, somnolencia, etc.), e *inhibidores de dopadecarboxilasa*, como *carbidoopa* y *benserazida*, usados en el *síndrome de Parkinson*, para que la L-Dopa no se transforme en dopamina a nivel periférico, y *b) formadores de falsos neurotransmisores*. La α -metildopa no es metabolizada por la monoaminoxidasa neuronal, acumulándose y desplazando de los sitios de almacenamiento a la noradrenalina, que sí es metabolizada por esta enzima. Se transforma en α -metildopamina y α -metilnoradrenalina. Además, se libera de igual forma que la noradrenalina pero es menos activa que ésta sobre los receptores α_1 y más activa sobre los receptores α_2 , de manera que inhibe la liberación de catecolaminas por su efecto agonista α_2 -adrenérgico en terminaciones nerviosas adrenérgicas. Se utiliza como *antihipertensivo en embarazadas*.

Inhibidores del almacenamiento de catecolaminas

La reserpina y sus derivados modifican la estructura de la membrana de las vesículas sinápticas, y son incapaces de captar noradrenalina, que al permanecer en el citoplasma de la neurona es destruida por la monoaminoxidasa. La reserpina ejerce este efecto también en terminaciones dopaminérgicas y serotoninérgicas. Son fármacos obsoletos utilizados en el tratamiento de la *esquizofrenia* que tenían efectos indeseables importantes, como depresión o parkinsonismo.

Inhibidores de la liberación de catecolaminas

Actúan interfiriendo en el mecanismo o en el control de la liberación. Así, tenemos: *a) interfiriendo en el mecanismo de liberación*, como guanetidina o bretilio (sin aplicaciones clínicas), compuestos que entran en la terminación sináptica, interfiriendo el impulso nervioso axónico que estimula la liberación, así como la influencia del Ca^{2+} en la misma, y *b) interfiriendo en el control de la liberación*, por su comportamiento agonista α_2 -adrenérgico, como clonidina o α -metildopa (v. tabla 10-1). Al activar los receptores α_2 en terminaciones nerviosas adrenérgicas (homorreceptores), se inhibe la liberación de noradrenalina a nivel de centros nerviosos que regulan el tono vascular, por lo que se produce una disminución de la presión arterial, de ahí su uso como *antihipertensivos* (v. cap. 27). Si se activan receptores α_2 en terminaciones nerviosas colinérgicas (heterorreceptores), se produce un cuadro antimuscarínico (sequedad bucal, taquicardia, etc.). Presentan efecto sedativo y fenómeno de rebote hipertensivo, por lo que hay que disminuir la dosis poco a poco e insistir en no olvidar ninguna toma.

Efectos adversos. Los bloqueadores adrenérgicos indirectos, como su nombre indica, son fármacos que disminuyen la tasa de catecolaminas en la hendidura sináptica. En general, como su acción es menos específica, sus efectos indeseables también son mayores. Se derivan casi todos del predominio colinérgico: *hipotensión ortostática, bradicardia, diarrea, alteración de la acomodación visual, congestión nasal, sequedad de boca, alteraciones en la eyaculación*, etc.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- La administración de bloqueadores α por vía intravenosa se debe realizar lentamente para minimizar el descenso de la presión arterial y la taquicardia refleja, sobre todo cuando se administran fármacos no selectivos; los reflejos compensadores son menos significativos con la utilización de bloqueadores α_1 selectivos.
- Los bloqueadores α_1 selectivos producen efecto hipotensor de primera dosis; por ello, al inicio del tratamiento con estos fármacos en la hipertrofia benigna de próstata, hay que extremar precauciones, especialmente en ancianos, y se recomienda tomar la primera dosis por la noche, en su domicilio, en reposo y en compañía.
- Antes de iniciar la administración de bloqueadores β se debe interrogar al paciente sobre enfermedades que puedan verse agravadas por su uso (asma, alergias, insuficiencia cardíaca congestiva).
- Cuando se administran los bloqueadores β por vía intravenosa, se deben controlar cuidadosamente los valores electrocardiográficos y la presión arterial. Tener al alcance sulfato de atropina (en caso de bradicardia), vasoconstrictores (en caso de hipotensión) y broncodilatadores (en caso de broncoespasmo).
- Vigilar los fenómenos de acumulación que pueden ocurrir con atenolol y nadolol.
- Los efectos indeseables ante la administración de bloqueadores adrenérgicos indirectos se ven agravados debido a que sus acciones son menos específicas; por ello, el uso de estos fármacos en su gran mayoría ha caído en desuso. Su utilización requiere, pues, mayor atención.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Aschenbrenner DS, Cleveland WL, Venable SJ. Drug therapy in nursing. 2.^a ed. Filadelfia: Lippincott; 2003.
- British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. vol. 51; 2006.
- Brody TM, Lerner JL, Minneman, KP. Human Pharmacology. Molecular to clinical. 3.^a ed. San Luis: Mosby; 1998.
- Deglin J, Vallerand A. Davis drug guide for nurses. 9.^a ed. Filadelfia: F.A. Davis Company; 2005.
- Flórez A, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 4.^a ed. Barcelona: Masson; 2003.
- Gahart B, Nazareno A. Intravenous medications for nurses and allied health professionals. 22.^a ed. San Luis: Mosby; 2006.
- Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman-Gilman A. Goodman y Gilman's. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 10.^a ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2003.
- Logan YT, Belgeri MT. Monotherapy versus combination drug therapy for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Am J Geriatr Pharmacother. 2005;3:103-14.
- Malseed RT, Goldstein FJ, Balkon N. Pharmacology. Drug therapy and nursing considerations. 4.^a ed. Filadelfia: Lippincott; 1995.
- Rajput A, Rajput AH. Parkinson's disease management strategies. Expert Rev Neurother. 2006;6:91-9.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacología. 5.^a ed. Madrid: Elsevier España; 2004.
- Wexler R, Feldman D. Hypertension: which drugs to choose for patients with cardiovascular disease. J Fam Pract. 2006;55:291-8.

**CASOS CLÍNICOS**

- 13.** Acude a consulta de atención primaria un paciente de 70 años con hiperplasia benigna de próstata e hipertensión arterial. Presenta síntomas moderados con tacto rectal y antígeno prostático específico (PSA) normal y ausencia de complicaciones. ¿Cómo trataríamos los síntomas de la hiperplasia benigna de próstata?
- 14.** Un paciente de 65 años entra en protocolo de tratamiento farmacológico para hipertensión arterial. Durante la exploración física presenta bradicardia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ¿Serían de elección para el tratamiento farmacológico de su hipertensión arterial los bloqueadores β ?
- 15.** A un paciente de 50 años se le diagnostica una insuficiencia coronaria moderada. Razone la indicación de los bloqueadores β en este tipo de pacientes.

**TEST DE AUTOEVALUACIÓN**

- 49.** ¿Cuál de los siguientes bloqueadores α es α_1 selectivo?
- Fenoxibenzamina.
 - Prazosina.
 - Yohimbina.
 - Ergotamina.
 - Fentolamina.
- 50.** ¿Cuál de los siguientes fármacos se utiliza en el tratamiento de la hipertrofia benigna de próstata?
- Carbidopa.
 - Atenolol.
 - Reserpina.
 - Tamsulosina.
 - Clonidina.
- 51.** ¿Cuál de los siguientes fármacos se utiliza en el tratamiento del glaucoma?
- Propranolol.
 - Butoxamina.
 - Timolol.
 - α -metildopa.
 - Fentolamina.

52. Los fármacos antagonistas adrenérgicos β_2 -selectivos están contraindicados en:

- a) Asma.
- b) Insuficiencia coronaria.
- c) Hipertensión arterial.
- d) Arritmias.
- e) Glaucoma.

53. ¿Cuáles de los siguientes efectos indeseables son propios de los bloqueadores β ?

- a) Hipoglucemia mantenida tras ejercicio.
- b) Bloqueo de la conducción cardíaca.
- c) Alteraciones del sueño.
- d) «Efecto rebote».
- e) Todos los anteriores.

54. ¿Cuál de los siguientes bloqueadores adrenérgicos se utiliza como antihipertensivo durante la gestación?

- a) α -metiltirosina.
- b) α -metildopa.
- c) Reserpina.
- d) Carbidopa.
- e) Guanetidina.

10

ANTIHIISTAMÍNICOS Y ANTISEROTONÍNICOS

M. Arrazola Saniger y A. Ramírez Arrazola

OBJETIVOS

- Relacionar el papel de la histamina en las reacciones alérgicas y el mecanismo de acción de los antihistamínicos.
- Señalar las diferencias fundamentales entre los antihistamínicos H₁ de primera y de segunda generación.
- Indicar los diferentes fármacos antiserotonínicos y sus aplicaciones terapéuticas.
- Explicar las formas de administración y los principales efectos adversos que se producen por la administración de antihistamínicos y antiserotonínicos.

ANTIHIISTAMÍNICOS

Introducción

La histamina se sintetiza intracelularmente en todos los tejidos que la contienen por descarboxilación del aminoácido L-histidina, mediante la L-histidina descarboxilasa y la L-Dopa descarboxilasa, aunque la primera tiene mayor afinidad por el aminoácido. Se almacena principalmente en los mastocitos del tejido conjuntivo, en los basófilos sanguíneos y en el sistema nervioso central (SNC). Se libera de forma fisiológica en la secreción del jugo gástrico y en diversos procesos patológicos, como sucede en las reacciones inflamatorias y alérgicas; en estos casos, la histamina es uno más de los diversos mediadores que se liberan. Se metaboliza por desaminación mediante la acción de la histaminasa o por metilación por la enzima metiladora imidazol N-metiltransferasa. También se puede metabolizar, en pequeña proporción, por acetilación; la bacteria intestinal *Escherichia coli* tiene una intensa acción acetiladora de histamina.

La histamina ejerce su acción por un efecto sobre receptores específicos. En la actualidad se conoce la existencia de cuatro tipos de receptores denominados H₁, H₂, H₃ y H₄. Los H₁ se localizan en la membrana de células musculares lisas de vasos sanguíneos, bronquios y tracto gastrointestinal, en el tejido de conducción del corazón, en algunas células secretoras, en las terminaciones sensitivas y en el SNC. Los H₂ se encuentran en la membrana de las células parietales de la mucosa gástrica, en el músculo liso de los vasos, en células del miocardio y del nodo sinusal, en el SNC, y en leucocitos, mastocitos y basófilos, donde actúan como autorreceptores. Los H₃ se han detectado en las vías respiratorias, en el tubo digestivo, en el aparato cardiovascular y en el SNC. Los H₄ se encuentran en los neutrófilos, en los eosinófilos y, en menor proporción, en el bazo y en las plaquetas.

Los H₁ y los H₂ son los responsables fundamentales de la mayor parte de las acciones histamínicas conocidas,

mientras que los H₃ tienen un papel modulador de la liberación de histamina y de otros neurotransmisores.

Clasificación

Según los mecanismos de acción, se clasifican en antagonistas de los receptores histamínicos, H₁, H₂ y H₃ e inhibidores de la liberación de histamina. Los antagonistas H₁, a

su vez, se dividen en antiguos, clásicos o de primera generación y en modernos o de segunda generación (tabla 10-1).

Antagonistas de los receptores H₁ de la histamina

La histamina liberada durante una reacción alérgica, al actuar sobre los receptores H₁, produce un aumento de

TABLA 10-1. Clasificación, dosis y vía de administración de antihistamínicos H₁

Antagonistas H ₁	Vía	Dosis habitual adultos
Primera generación		
Alquilaminas Dexclorfeniramina	v.o. s.c., i.m., i.v. lenta (diluido)	2 mg/4-6 h (máx. 12 mg/día) 5 mg repetible cada 6 h, hasta máx. 20 mg/día
Triprolidina	v.o.	10-20 mg/24 h, preferentemente por la noche
Etanolaminas Clemastina Difenhidramina	v.o. v.o. i.v.	1 mg/12 h (máx. 3 mg/12 h) 25-50 mg/6-8 h (máx. 200 mg/día) 1,25 mg/kg/6 h (máx. 50 mg/dosis)
Dimenhidrinato Doxilamina	v.o. v.o.	50-100 mg 30 min antes del viaje 10 mg/8 h
Etilendiaminas Oxatomida	v.o.	30 mg/12 h
Fenotiazinas Alimemazina Prometazina	v.o. v.o. i.m. o i.v. (lenta)	10 mg (8 gotas)/8-12 h 50-100 mg/día repartidos en 2-4 tomas 25-50 mg/día (máx. 100 mg/día)
Piperacinas Hidroxizina Meclozina	v.o. v.o.	25-100 mg/3 veces al día 25-50 mg /12-24 h
Piperidinas Azatadina Ciproheptadina	v.o. v.o.	1 mg/12 h 4-12 mg /8 h
Segunda generación		
Azelastina	Nasal Oftálmica	1 aplic (140 µg)/12 h en cada fosa nasal 1 gota/6-12 h
Cetiricina	v.o.	10 mg/24 h (máx. 20 mg/día)
Desloratadina	v.o.	5 mg/24 h
Ebastina	v.o.	10 mg/24 h (máx. 20 mg/día)
Fexofenadina	v.o.	120-180 mg/24 h. No tomar con zumos
Levocetiricina	v.o.	5 mg/24 h
Loratadina	v.o.	10 mg/24 h
Rupatadina	v.o.	10 mg/24 h
Terfenadina	v.o.	60 mg/12 h o 120 mg/24 h

la permeabilidad capilar, vasodilatación y broncoespasmo. Los antagonistas H_1 pueden inhibir, en mayor o menor grado, estos efectos.

Debido a que en este grupo se incluye un elevado número de fármacos y a la gran similitud entre ellos en cuanto a eficacia, sólo se indicarán las características particulares de algunos de ellos. Los principales fármacos antagonistas H_1 están recogidos en la tabla 10-1.

Mecanismo de acción. Actúan desplazando de forma competitiva y reversible a la histamina de los receptores H_1 . Su acción no es selectiva, ya que pueden inhibir también a receptores colinérgicos periféricos y centrales y a otros receptores, como los serotoninérgicos.

Acciones farmacológicas. Los de primera generación, debido a que atraviesan la barrera hematoencefálica, tienen acción sedante e hipnótica, aunque en algunos pacientes pueden producir, paradójicamente, estimulación del sistema nervioso, que se manifiesta con inquietud, nerviosismo e insomnio. En el sistema cardiovascular inhiben la vasoconstricción inducida por la activación del receptor H_1 en el músculo liso vascular y la vasodilatación mediada por este receptor en las células endoteliales. A nivel periférico inhiben el aumento de permeabilidad capilar, el prurito, la broncoconstricción y la contracción intestinal, cuando el principal mediador liberado en la reacción alérgica es la histamina. La mayoría tiene efecto anticolinérgico, que varía dependiendo del fármaco, debido a su afinidad por los receptores muscarínicos, que origina sequedad de boca y mucosas, dificultades de micción y otros efectos según la dosis. También tienen efectos antiemético, antivértigo y antimareo, y aumentan el apetito.

Los de segunda generación bloquean de manera más selectiva a los receptores H_1 , tienen escasa actividad anticolinérgica y no atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que carecen de los efectos sedantes.

Características específicas. El elevado número de medicamentos antihistamínicos obliga a destacar las características de algunos grupos. En los de primera generación, las alquilaminas, como la triprolidina, tienen menos efectos sedantes pero pueden provocar efectos estimulantes centrales. Las etanolaminas producen intensa sedación y elevada acción anticolinérgica; por el contrario, presentan pocas alteraciones gastrointestinales. Dentro de este grupo, la difenhidramina y el dimenhidrinato se utilizan como anticinetósicos. Las etilendiaminas presentan menos sedación y mayor incidencia de molestias gastrointestinales. Las fenotiazinas, además de actividad H_1 , presentan acción anticolinérgica, antiserotonérgica y antidopaminérgica, por lo que pueden ocasionar cuadros graves de depresión central (hipotensión, hipotermia y depresión respiratoria) en personas sensibles, por sobredosificación o cuando se asocian a sustancias depresoras. Las piperazinas, en general, tienen una acción más prolongada y menor efecto sedante que las etilendiaminas.

Los de segunda generación pertenecen principalmente a la familia de las piperidinas. El primer fármaco

con que se inició este grupo de antihistamínicos no sedantes fue la terfenadina, cuya comercialización se cuestiona en la actualidad debido a que produce arritmias ventriculares. La capacidad sedante y anticolinérgica de estos fármacos es menor, por lo que la tendencia actual es utilizarlos en los tratamientos prolongados.

Farmacocinética. Habitualmente se administran por vía oral, aunque en situaciones de urgencia puede usarse la vía intravenosa. También se aplican por vía tópica, en forma de cremas, atomizadores nasales y gotas oftálmicas (tabla 10-1).

Los antihistamínicos H_1 de primera generación se absorben bien por vía oral, pero con una biodisponibilidad inferior al 50%, debido a su efecto de primer paso y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 2-3 h. Se metabolizan en el hígado, algunos originan metabolitos activos y se distribuyen por todo el organismo, incluido el SNC; la duración de su acción varía entre 4 y 6 h y se excretan en la orina.

Los de segunda generación se caracterizan en general por no atravesar la barrera hematoencefálica, se metabolizan en compuestos activos y su acción dura 12-14 h, lo que permite una sola administración diaria. El astemizol presenta unas propiedades farmacocinéticas diferentes, su semivida es de varios días y su efecto máximo se manifiesta después de varios días de tratamiento (tabla 10-2).

Efectos adversos. Son frecuentes, aunque dependen del grupo a que pertenezcan y de las características individuales de cada persona. En los antihistamínicos de primera generación, como consecuencia de sus acciones sobre el SNC, destaca la *somnolencia*; ésta es tan marcada

TABLA 10-2. Características farmacocinéticas de antihistamínicos H_1

Fármaco	$t_{1/2}$ (h)	$t_{máx}$ (h)	Duración acción (h)
Primera generación			
Difenhidramina	3-5	2-4	3-6
Dimenhidrinato	5-10	2	4-6
Clorfeniramina	13-20	2-3	4-6
Tripolidina	3-6	1-3	4-6
Segunda generación			
Cetirizina	7-10	1	12-24
Ebastina	13-15	2-3	12-24
Loratadina	8-15	1-2	24
Terfenadina	16-20	1-2	12-24

$t_{1/2}$: vida media.

que algunos pueden usarse como hipnóticos; también pueden producir *astenia, debilidad, ataxia, visión borrosa, diplopía y vértigo*. Sobre el aparato cardiovascular se han descrito *taquicardia, extrasístoles, hipertensión e hipotensión arterial* (principalmente con las fenotiazinas, que producen bloqueo α -adrenérgico). En el aparato digestivo producen *náuseas, molestias epigástricas* (sobre todo las alquilaminas), *vómitos, pérdida de apetito, diarrea o estreñimiento*. Por su *efecto anticolinérgico*, sequedad de boca, nariz y garganta, espesamiento de las secreciones bronquiales y retención urinaria. Rara vez originan *alteraciones hematológicas*, como leucopenia, agranulocitosis y anemia hemolítica. Cuando se emplean de forma tópica, a menudo se observan *alergias y reacciones de fotosensibilidad* dérmica.

Los antihistamínicos de segunda generación apenas originan sedación a dosis terapéuticas.

Interacciones farmacológicas. Cuando las fenotiazinas se asocian a otros fármacos depresores pueden producir, debido a su actividad anticolinérgica, hipotensión, hipotermia y depresión respiratoria. La acción sedante de los antihistamínicos H_1 de primera generación es aditiva a todos los depresores centrales, como los barbitúricos y el alcohol. Los antihistamínicos no sedantes (astemizol, terfenadina), cuando se combinan con antifúngicos (ke-tonazol) o con antibióticos macrólidos (eritromicina, claritromicina), pueden originar arritmias graves.

Aplicaciones terapéuticas. Se utilizan principalmente en el tratamiento de *procesos alérgicos exudativos*. Su efecto es principalmente paliativo, restringido a la supresión de los síntomas y sin actuar sobre la reacción antígeno-anticuerpo. En la *rinitis y conjuntivitis de tipo estacional* alivian la rinorrea, los estornudos y el picor de ojos, nariz y garganta. Son poco eficaces en las rinitis crónicas, en las que predomina el cuadro congestivo, posiblemente porque la histamina no es una causa importante en la congestión nasal. En la *urticaria aguda* actúan sobre el picor y no sobre el edema, y son poco eficaces en la urticaria crónica idiopática, aunque en algunos casos se consigue mejoría asociando los antihistamínicos H_1 con cimetidina (antihistamínico H_2). En *dermatitis de contacto y atópicas*, para tratar el prurito deben emplearse antihistamínicos con acción sedante. También disminuyen los *síntomas agudos de las picaduras de insectos*. Se emplean también como coadyuvante en el tratamiento de urgencia de las *reacciones anafilácticas*; si son graves y peligra la vida del paciente es necesaria, además, la administración de adrenalina (subcutánea o intramuscular, 0,3-0,5 mg) y corticoides a dosis altas (80-100 mg de metilprednisolona por vía intravenosa). En las reacciones alérgicas menos graves, los antihistamínicos H_1 controlan la urticaria, el edema y el picor, incluso pueden prevenir la hipotensión. Se pueden utilizar solos o asociados a corticoides para prevenir las reacciones trasfusionales, reacciones a fármacos y a medios de contraste. Sin embargo, son poco eficaces en el asma bronquial, donde además de la histamina participan otros mediadores, y en las alergias alimentarias.

En procesos no alérgicos, se utilizan en la *cinetosis* (mareo de los viajes) especialmente la difenhidramina y prometazina; esta última es más potente y además es antiemética, pero produce una intensa sedación. En algunos casos de *vértigo de Ménière*, y en toda clase de vómitos, excepto en los producidos por intoxicación digitálica y en el embarazo. Todos los antihistamínicos de primera generación aumentan el apetito, por lo que algunos (ciproheptadina, pizotifeno) se han empleado con este fin en *niños con anorexia*. También se emplean como *ansiolíticos e hipnóticos* por su efecto depresor del SNC.

La inclusión de un antihistamínico, en preparados antitripales y anticatarrales, asociados a otros productos (analgésicos, antitérmicos, sedantes, simpaticomiméticos) es discutible, debido a que el antihistamínico carece de eficacia como tal y a que la toma no controlada de estos productos puede resultar peligrosa.

Cuidados de enfermería. La administración conjunta del comprimido con alimento retrasa el proceso de absorción. Se deberá suspender el tratamiento, por lo menos 48 h antes de realizar pruebas alérgicas cutáneas. Los antihistamínicos tienen mayor tendencia a causar mareo, sedación e hipotensión en pacientes mayores de 60 años. No deberán administrarse a embarazadas.

Se recomienda tomar los preparados de acción prolongada al acostarse, ya que los síntomas son más intensos a primera hora de la mañana. Cuando se usan como anticinetóticos deben administrarse 1-2 h antes de que se manifiesten los síntomas, ya que son menos eficaces si éstos han aparecido.

Antihistamínicos de segunda generación

Los antihistamínicos de este grupo se diferencian, fundamentalmente, de los clásicos en que tienen una mayor afinidad por el receptor H_1 , no atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que no producen sedación ni somnolencia, y carecen de los efectos anticolinérgicos. Tampoco tienen efectos antivértigo ni antimareo. Se administran por vía oral y su semivida es mayor, por lo que es suficiente administrar una dosis al día o cada 12 h (tabla 10-1).

Antagonistas de los receptores histamínicos H_2

Los fármacos del grupo son: cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina y roxatidina (tabla 10-3). Actúan inhibiendo competitivamente la acción de la histamina a nivel de los receptores H_2 . Se emplean para reducir la producción ácida gástrica en el tratamiento de la hemorragia digestiva, en la pancreatitis y en la profilaxis de la hemorragia digestiva y en el coma hepático fulminante. Son antiulcerosos eficaces, aunque están siendo desplazados por los inhibidores de la bomba de hidrogeniones en la terapia de las úlceras asociadas a infecciones por *Helicobacter pylori* y en la esofagitis péptica. No han demostrado

TABLA 10-3. Dosis y vía de administración de antihistamínicos H₂

Antagonistas H ₂	Vía	Dosis habitual adultos
Cimetidina	v.o.	800 mg/día durante 4-6 semanas
Famotidina	v.o.	40 mg/día durante 4-8 semanas
Nizatidina	v.o.	300 mg/día durante 4-8 semanas
Ranitidina	v.o.	300 mg/día durante 8 semanas
Roxatidina	v.o.	75 mg/12 h o 150 mg/24 h durante 4-8 semanas

eficacia en la profilaxis de lesiones gástricas asociadas a la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aunque sí en la de la afectación duodenal, salvo la famotidina en dosis de 40 mg/12 h.

Se debe advertir al paciente de que tome el medicamento por la noche, que es cuando la neutralización ácida por los alimentos es menor. La suspensión brusca del tratamiento, especialmente en pacientes con úlcera duodenal, origina una reactivación del proceso, por lo que se recomienda instaurar una terapia de mantenimiento después de que haya cicatrizado la lesión, habitualmente a la mitad de dosis.

Antagonistas de los receptores H₃

Se han desarrollado fármacos con capacidad para antagonizar selectivamente al receptor H₃, entre ellos la tioperamida y el clobenpropit, que ejercen efectos beneficiosos en modelos experimentales de obesidad y epilepsia. También se ha descrito que mejoran el aprendizaje y la memoria, por lo que podrían resultar útiles desde el punto de vista terapéutico en los trastornos de la memoria relacionada con la edad. Sin embargo, en la actualidad no existen fármacos antagonistas del receptor H₃ en el mercado; su utilidad está restringida a estudios experimentales.

Inhibidores de la liberación de histamina

Son fármacos que inhiben la liberación de la histamina y otros mediadores, a partir de los mastocitos, ya que estabilizan su membrana e impiden la penetración intracelular del calcio, ión indispensable para la degranulación mastocitaria, por lo que se emplean en la profilaxis y el tratamiento de las reacciones alérgicas.

Derivados de la khellina

Cromoglicato disódico. Ejerce una acción local directa sobre los mastocitos del tejido pulmonar. Prácticamente no se absorbe por vía oral, por lo que se administra por inhalación; su semivida en el pulmón es de 35-50 min. En

general tiene pocos efectos adversos, pero puede presentar irritación de garganta, tos y broncoconstricción. Se utiliza en el tratamiento profiláctico del asma bronquial y en la prevención del broncoespasmo inducido por ejercicio, aire frío o irritantes químicos.

Nedocromilo. Se administra por vía inhalatoria, es similar al cromoglicato pero de acción más prolongada, que permite controlar síntomas nocturnos. Está indicado únicamente como profiláctico en el asma leve-moderada mal controlada por agonistas β₂ inhalados a demanda, en el asma estacional y en el asma inducida por el ejercicio. Los efectos adversos son leves y transitorios, como sabor amargo, vómitos, irritación laríngea, tos y cefalea.

Otros compuestos

Ketotifeno. Es un fármaco antiasmático, no broncodilatador y con efecto antihistamínico H₁. Se absorbe bien por vía oral, y la dosis habitual es de 1-2 mg cada 12 h. Los efectos adversos más frecuentes son sedación y somnolencia, sobre todo al principio del tratamiento, y otros menos habituales son sequedad de boca, vértigos y aumento de peso. Se utiliza en el tratamiento de la rinitis y afecciones cutáneas alérgicas, así como en la profilaxis del asma bronquial y de las bronquitis alérgicas.

ANTISEROTONÍNICOS

Introducción

La 5-hidroxitriptamina o serotonina (5-HT) es una amina biógena que se encuentra y se sintetiza en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal y en las neuronas serotoninérgicas del SNC. La síntesis se produce por hidroxilación y descarboxilación del aminoácido L-triptófano, procedente de la dieta, y queda almacenada en estructuras vesiculares que la protegen de la acción de las enzimas intracelulares.

De las células enterocromatofines es liberada por diversos estímulos, pasa a la sangre y es metabolizada en el hígado y en el endotelio vascular por la monoaminooxidasa. La fracción no metabolizada es captada por las plaquetas, mediante mecanismos de transporte activo, donde queda almacenada, y es liberada durante el proceso de agregación plaquetaria.

De las neuronas es liberada a la terminal sináptica, por la despolarización y entrada de calcio. Una parte va a ocupar los receptores serotoninérgicos, en parte es recaptada por la terminación nerviosa (recaptación que puede ser inhibida por diversos fármacos), y otra parte pasa a la sangre.

Se han identificado hasta siete tipos de receptores serotoninérgicos, aunque sólo para cinco de ellos se ha caracterizado el perfil farmacológico y funcional. Se denominan 5-HT₁ (con cinco subtipos, 5-HT_{1A} a 5-HT_{1F}), 5-HT₂ (con tres subtipos), 5-HT₃, 5-HT₄ y 5-HT₇.

Antagonistas serotoninicos

Antagonistas 5-HT₁

Aunque se están desarrollando fármacos antagonistas específicos de estos receptores, se encuentran aún en fase experimental.

Antagonistas 5-HT₂

Ketanserida. Es el fármaco prototipo de los bloqueadores selectivos de los receptores 5-HT₂; además, presenta actividad antihistamínica H₁ y anti- α_1 . Tiene acciones sedantes, hipotensoras (vasodilatación), antiagregante plaquetario y en el músculo bronquial antagoniza el broncoespasmo inducido por la serotonina e histamina. Por vía oral su biodisponibilidad es del 50%, con un t_{máx} de entre 0,5 y 4 h, se une a proteínas plasmáticas en un 90% y su semivida de eliminación es de 10 a 12 h. Entre sus reacciones adversas destacan cefaleas, vértigo, somnolencia, náuseas y sed. Se utiliza en la hipertensión esencial en dosis de 20 mg, de una a tres veces al día por vía oral.

Risperidona. Posee actividad antagonista 5-HT_{2A} y se utiliza en el tratamiento de la esquizofrenia. Su biodisponibilidad es del 66-82% con un t_{máx} de 2 h; su semivida de eliminación es de 3-6 h, pero la de su metabolito activo, 9-hidroxisperidona es de 20 h. La dosis recomendada es de 2-8 mg/día; a esta dosis, la incidencia de reacciones extrapiramidales es muy baja, pero se incrementa de forma considerable a dosis mayores. Puede producir astenia, sedación, problemas de acomodación, mareo ortostático, palpitations, taquicardia, aumento de peso y disfunción sexual en el varón.

Antagonistas 5-HT₃

Se utilizan el ondansetrón, granisetron y tropisetron.

Mecanismo de acción. Actúan bloqueando selectivamente a los receptores 5-HT₃, centrales y periféricos.

Acciones farmacológicas. La acción farmacológica fundamental es la capacidad de evitar las náuseas y vómitos inducidos por radioterapia y quimioterapia citotóxica.

Farmacocinética. La absorción de estos fármacos por vía oral es buena, aunque la biodisponibilidad se reduce al 60% debido al efecto del primer paso. Se elimina principalmente por metabolización hepática.

Efectos adversos. Los más frecuentes son *cefaleas, vértigo y estreñimiento*, y ocasionalmente se han descrito *reacciones alérgicas*.

Interacciones farmacológicas. La administración conjunta de tropisetron con rifampicina y fenobarbital origina concentraciones más bajas de tropisetron.

Aplicaciones terapéuticas. Están indicados en la *prevención y el tratamiento de las náuseas y vómitos* inducidos por

quimioterapia y radioterapia. La administración se realiza por vía oral e intravenosa. La posología del granisetron por vía oral es de 1 mg dos veces al día hasta 5 días después del tratamiento citostático; la del ondansetrón, de 8 mg cada 8 h, y la del tropisetron de 5 mg al día, preferentemente por la mañana antes de tomar alimento o en otro momento si aparecen náuseas o vómitos.

La administración intravenosa de granisetron es de 3 mg diluidos en unos 50 ml de líquido de perfusión y se administrará durante 15 min. La primera dosis se realizará antes de iniciar el tratamiento citostático, y la dosis máxima permitida es de 3 infusiones de 3 mg en un período de 24 h. Las infusiones intravenosas se deben preparar en el momento de la administración.

Las dosis intravenosas de ondansetrón es de 8 mg mediante inyección intravenosa o en infusión de 15 min. No deberá administrarse con otros medicamentos en la misma jeringa o botella de infusión.

La dosis recomendada de tropisetron es de 5 mg/día por vía intravenosa antes de la quimioterapia, bien en forma de infusión diluida en 100 ml, o en forma de inyección lenta.

Las soluciones intravenosas se prepararán con suero fisiológico o suero glucosilado al 5%.

Antagonistas 5-HT₄

Los fármacos antagonistas específicos están en fase experimental. Podrían utilizarse en casos de colon irritable, para proporcionar alivio en aquellos casos en que la diarrea es el síntoma predominante.

Antagonistas 5-HT₇

Se encuentra en fase de estudio experimental algunas moléculas, como el SB269970. Entre las posibles dianas terapéuticas podrían encontrarse la patología depresiva, los trastornos del ritmo circadiano y la esquizofrenia.

Antagonistas inespecificos

Actúan bloqueando competitivamente a la serotonina sobre los receptores 5-HT₁ y 5-HT₂, aunque no de una manera exclusiva, ya que también tienen propiedades antihistamínicas y afinidad por otros receptores.

Tienen interés desde el punto de vista terapéutico la ciproheptadina, la metisergida y el pizotifeno.

Ciproheptadina. Ejerce propiedades antagonistas puras sobre receptores serotoninicos, histamínicos H₁ y muscarínicos. Tiene efectos estimulantes del apetito, bloquea la secreción de ACTH y de la hormona del crecimiento, y, como otros antihistamínicos, tiene también acción sedante. Produce efectos adversos similares a los de los antihistamínicos, entre los que destaca la somnolencia; a dosis altas puede provocar alucinaciones, depresión o estimulación del SNC. Se emplea en las reacciones alérgicas a dosis de 4-8 mg tres veces al día, sin sobrepasar los 32 mg

al día y para estimular el apetito a dosis de 16-32 mg al día. También se usa en la profilaxis de la migraña.

Metisergrida. Es un antagonista de los receptores 5-HT₁ y 5-HT₂, aunque también actúa como agonista parcial de la 5-HT sobre el SNC; además, presenta afinidad por receptores noradrenérgicos y dopaminérgicos. Entre las reacciones adversas que presenta destacan: mareo, confusión, excitación y aparición de una fibrosis inflamatoria (aunque infrecuente, pero grave), que puede afectar a los pulmones y otros órganos. Su principal aplicación es en la profilaxis de la migraña, aunque ha sido sustituida por otros fármacos antimigrañosos menos tóxicos. Está contraindicada en casos de úlcera péptica, embarazo, enfermedades vasculares, cardiopatía isquémica y tromboflebitis.

Pizotifeno. Posee acciones antiserotonínicas (5-HT₁ y 5-HT₂), antihistamínicas, anticolinérgicas y se comporta como agonista parcial de la serotonina. Entre sus reacciones adversas destacan la somnolencia y el aumento del apetito, aunque también puede producir náuseas, taquicardia, vértigo y dolores musculares. Se utiliza en la profilaxis de la migraña.

Modificadores de las concentraciones de serotonina

Inhibidores de la síntesis. La paraclorofenilalanina inhibe a la enzima triptófano hidroxilasa y a la tiroxina hidroxilasa a dosis elevadas, reduciendo las concentraciones de 5-HT circulante. Su acción es irreversible y sólo se utiliza como reactivo farmacológico.

Deplecionadores de los depósitos. El más representativo es la reserpina. Penetra en las terminaciones serotoninérgicas, dopaminérgicas y adrenérgicas deplecionando sus respectivos neurotransmisores. Fue el primer fármaco eficaz en el tratamiento de la hipertensión y de la psicosis. En el momento actual carece de interés terapéutico; en el mercado español existe sólo en forma de asociaciones comerciales con otros hipotensores.

Inhibidores de la recaptación. Los más selectivos son amitriptilina, clorimipramida, mianserina, fluvoxamina, fluoxetina y paroxetina. Actúan fijándose selectivamente al receptor localizado en la membrana presináptica e inhibiendo la recaptación de la serotonina. Se utilizan principalmente como antidepresivos.

Fármacos que aumentan la formación de 5-HT. Son los precursores de su síntesis, el triptófano y el 5-hidroxitriptófano (oxitriptán). Su administración estimula la síntesis en las neuronas serotoninérgicas. Se emplea en trastornos depresivos asociado a otros antidepresivos. Entre sus efectos adversos destacan las náuseas, anorexia y somnolencia. Puede alterar inicialmente la capacidad de conducción y el manejo de maquinarias. Está contraindicado en la insuficiencia renal grave y en el embarazo.

Inhibidores del metabolismo. La moclobemida es un inhibidor selectivo y reversible de la monoaminoxidasa, especialmente de tipo A. Está indicada en la depresión mayor y entre sus efectos adversos puede producir insomnio, vértigos, náuseas, cefalea y confusión. Raramente puede desencadenar episodios maníacos.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Recomendar a los pacientes tomar el antihistamínico por la noche, ya que los síntomas de la reacción alérgica, rino-rrea, estornudos y picor de garganta, nasal y de ojos es mayor al levantarse.
- Advertir al paciente de la somnolencia que se produce con los antihistamínicos H₁ de primera generación y que ésta se potencia con el alcohol.
- En las reacciones anafilácticas graves que amenazan la vida del enfermo se administrará adrenalina, 6-metilprednisona y un antihistamínico por vía intravenosa.
- En reacciones trasfusionales, así como en reacciones alérgicas producidas por fármacos y medios de contraste, se administran antihistamínicos asociados a corticoides.
- Los antihistamínicos no son eficaces en las alergias alimentarias.
- Se administrarán antihistamínicos de primera generación en dermatitis atópicas o de contacto porque su efecto es calmar el prurito.
- La administración intravenosa de 5-HT₃ (ondansetrón, granisetron y tropisetron) se realizará diluida en líquido de perfusión, de forma lenta, se preparará en el momento de la infusión y no deberá mezclarse con otros medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Arrazola M. Fármacos antihistamínicos y antiserotoninicos. En: Castells S, Hernández-Pérez M, editores. Farmacología en enfermería. 1.ª ed. Madrid: Harcourt; 2001. p. 79-86.
- Barbanoj MJ, García-Gea C, Antonijoan R, Izquierdo I, Donado E, Perez I, et al. Evaluation of the cognitive, psychomotor and pharmacokinetic profiles of rupatadine, hydroxyzine and cetirizine, in combination with alcohol, in healthy volunteers. Hum Psychopharmacol. 2006;21:13-26.
- Hardy TA, Marquez E, Kryzhanovskaya L, Taylor CC, Cavazzoni P. Cross sectional comparison of fasting lipids in normoglycemics patients with schizophrenia during chronic treatment with olanzapine, risperidone, or typical antipsychotics. J Clin Psychopharmacol. 2006;26:405-8.
- Hoyer D, Hannon JP, Martin GM. Molecular pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. Pharmacol Biochem Behav. 2002;71:533-54.
- Loza MI, Mengod de los Arcos G, Cadavid MI. Autacoides I. Histamina y antihistamínicos. Serotonina y antiserotoninicos. En: Velasco A, San Román L, Serrano J, Martínez-Sierra R, Cadavid I, editores. Farmacología fundamental. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2003. p. 141-65.
- Mosquera JM, Galdós P. Farmacología clínica para enfermería. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2003. p. 371-3.
- Pazos A. Mediadores celulares I. Histamina y 5-hidroxitriptamina. Farmacología de la migraña. En: Flórez J, editor. Farmacología humana. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2004. p. 325-46.
- Theunissen EL, Vermeeren A, van Oers AC, Van Maris I, Ramaekers JG. A dose-ranging study of the effects of mequitazine on actual driving, memory and psychomotor performances compared to deschlorpheniramine, cetirizine and placebo. Clin Exp Allergy. 2004;34:250-8.



CASOS CLÍNICOS

16. Paciente de 42 años, con antecedentes de litiasis renal. Se le indica la práctica de una urografía con contraste intravenoso. A los pocos minutos de su administración, el paciente refiere sensación extraña en la garganta y calor. A continuación se observa la aparición de exantema cutáneo y empeoramiento brusco del estado general. ¿Estaría indicado el tratamiento farmacológico?
17. Paciente adulto diagnosticado de leucemia mieloblástica aguda que va a iniciar tratamiento con quimioterapia con el «régimen 3 + 7», idarrubicina 3 días más citarabina durante 7 días en perfusión de 24 h, tratamiento altamente emetógeno. ¿Qué profilaxis estaría indicada para evitar los vómitos?
18. Paciente en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) por traumatismo casual. A los 3 días de iniciada la terapia acude a su médico de cabecera con un cuadro de dolor localizado en el epigastrio, náuseas y vómitos. Mediante la realización de una gastroscopia se confirma la presencia de una pequeña úlcera localizada en la mucosa duodenal. ¿A qué se debe esta sintomatología y qué tratamiento estaría indicado?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

55. La histamina se sintetiza intracelularmente a partir del aminoácido:
- L-alanina.
 - L-isoleucina.
 - L-histidina.
 - L-lisina.
 - L-leucina.
56. Los receptores H₂ de la histamina se localizan fundamentalmente en:
- Bazo y plaquetas.
 - Vías respiratorias.
 - Membrana de las células parietales de la mucosa gástrica.
 - Eosinófilos.
 - Piel.
57. El mecanismo de acción de los antihistamínicos H₁ consiste en:
- Inhibir competitivamente a los receptores H₁ de la histamina.
 - Inhibir la liberación de histamina.

- c) Inhibir el metabolismo de la histamina.
- d) Bloquear la síntesis de histamina.
- e) Aumentar la formación de histamina.

58. En procesos no alérgicos, los antihistamínicos H₁ se utilizan en:

- a) Arritmias ventriculares.
- b) Hipertensión esencial.
- c) Cinetosis.
- d) Migraña.
- e) Dolores leves-moderados.

59. La acción farmacológica fundamental del tropisetron es:

- a) Sedante.
- b) Antiagregante plaquetario.
- c) Hipotensiva.
- d) Antagonista del broncoespasmo.
- e) Evitar náuseas y vómitos inducidos por citostáticos.

60. De los fármacos que se citan a continuación, indicar cuál es un antihistamínico H₁ de segunda generación:

- a) Azatadina.
- b) Dexclorfeniramina.
- c) Triprolidina.
- d) Loratadina.
- e) Prometazina.

11

ANESTÉSICOS LOCALES

E. Cebrián Cuevas y J.M. Lorenzo García

OBJETIVOS

- Conocer los anestésicos locales según su clasificación.
- Citar los diferentes tipos de anestesia utilizados en la clínica, así como los anestésicos locales más utilizados en cada una de ellas.
- Exponer el porqué del uso de los anestésicos locales junto con vasoconstrictores y la asociación de bicarbonato 1 Molar.
- Identificar los efectos adversos de los anestésicos locales y los cuidados que enfermería debe tener en cuenta para detectarlos y/o tratarlos.
- Conocer qué advertencias se tienen que dar al paciente según el tipo de anestesia local que reciba (signos de toxicidad, precauciones, etc.).

INTRODUCCIÓN

Se conoce como anestesia local a aquella que produce una pérdida de sensibilidad de una parte del cuerpo, sin llegar a perder la conciencia o producirse trastorno del control central de las funciones vitales. Este tipo de anestesia evita las perturbaciones fisiológicas de la anestesia general y puede modificar de forma beneficiosa las reacciones neurofisiológicas al dolor y al estrés.

En la anestesia local se utilizan los anestésicos locales que previenen o alivian el dolor al interrumpir la conducción nerviosa. Sus principales ventajas son que su acción es reversible y su administración va seguida de una recuperación completa de la función del nervio, sin presentar secuelas en las fibras o en las células nerviosas.

CLASIFICACIÓN

Atendiendo a su estructura química se clasifican en dos grupos: *a)* anestésicos con enlace éster (cocaína, benzocaína, procaína, tetracaína y clorprocaína), y *b)* anestésicos con enlace amida (lidocaína, mepivacaína, bupivacaína, etidocaína, prilocaína, dibucaína, ropivacaína y articaína).

ASOCIACIÓN A VASOCONSTRICTORES Y BICARBONATO 1 MOLAR

La asociación de vasoconstrictores, generalmente adrenalina (5 µg/ml de solución), se realiza con el fin de disminuir la velocidad de absorción vascular, mejorando la profundidad y duración de la anestesia, disminuyendo el riesgo de hemorragia y disminuyendo la toxicidad sistémica del anestésico. Como inconvenientes de esta asociación tenemos la disminución del pH de la solución anestésica, peligro de necrosis por vasoespasmo, crisis hipertensiva, arritmia e infarto en pacientes con enfermedades coronarias (contraindicado en pacientes con antecedentes de hipertensión arterial y enfermedades coronarias), y retraso en la cicatrización de las heridas. No se recomienda su administración en gestantes, así como en partes acras, dedos, manos, pies, oído externo, pene y piel con afecciones cutáneas (riesgo de necrosis y gangrena).

En cuanto a la asociación de bicarbonato 1 Molar, está justificada porque los anestésicos locales son bases débiles (pH = 8-9), por lo que un aumento de pH en la solución de anestésico local aumenta la cantidad de fármaco en forma de base no cargada; como consecuencia, la velocidad de difusión es más rápida y se obtiene un rápido comienzo de la anestesia, es decir, del inicio del bloqueo neural.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

Bloquean la conducción nerviosa puesto que se depositan cerca del nervio, fijándose sobre los canales de sodio impidiendo tanto el inicio como la propagación del impulso nervioso. Su acción, por lo general, se limita a la zona de aplicación y es reversible, con recuperación completa de la función del nervio sin pruebas de lesión de las fibras o células nerviosas.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Producen una anestesia más rápida, de mayor duración y más extensa (lidocaína, etidocaína y mepivacaína) o bien producen una anestesia de larga duración y acción más prolongada, aumentando su mayor tendencia al bloqueo sensitivo que al motor (bupivacaína).

El bloqueo de las aferencias nerviosas produce alivio completo del dolor, abolición de la respuesta al estrés, prevención de efectos cardiorrespiratorios adversos al dolor y aumento del flujo sanguíneo en la zona bloqueada. Además, carece de efectos centrales, como la sedación y depresión respiratoria.

FARMACOCINÉTICA (tabla 11-1)

Absorción. Viene determinada por la zona de inyección (niveles mayores en los bloqueos intrapleurales o intercostales, seguido del espacio epidural, el plexo braquial y, por último, el tejido subcutáneo), asociación al vasoconstrictor (disminuye la velocidad de absorción), anestésico que se utilice (p. ej., la lidocaína se absorbe con mayor rapidez que la prilocaína, mientras que la bupivacaína se absorbe más rápido que la etidocaína) y concentración de la dosis que se administre, así como la velocidad de la inyección (a mayor velocidad produce mayores concentraciones plasmáticas).

Distribución. Se distribuyen a través de todos los tejidos y órganos (a mayor perfusión presentan concentraciones más elevadas). Todos atraviesan la barrera hematoencefálica en proporción a su liposolubilidad.

Metabolismo. Varía según su clasificación química; así, nos encontramos que los de tipo éster se metabolizan rápidamente en el plasma, por acción de la pseudocolinesterasa plasmática (dando lugar a metabolitos inactivos, potencialmente tóxicos y alergizantes, principalmente PABA), y el tipo amidas, que experimentan degradación enzimática, especialmente en el hígado, dando lugar a metabolitos activos potencialmente tóxicos.

Eliminación. Se produce principalmente por la orina en forma de metabolitos activos.

EFFECTOS ADVERSOS

La toxicidad de los anestésicos locales viene determinada por los siguientes aspectos: vía de administración

TABLA 11-1. Parámetros farmacocinéticos de interés clínico de algunos anestésicos locales

Fármaco	Metabolismo	Unión a proteínas plasmáticas (%)	t _{1/2} de eliminación	Función renal (%)
Lidocaína	Hepático	60-80	1,5-2 h (bolo i.v.) 3 h o más (según dosis)	90 (metabolitos) 10
Mepivacaína	Hepático	75	2-3 h (adultos) 8-9 h (recién nacidos)	5-10
Bupivacaína	Hepático	95	2-3 h (adultos) 8 h (recién nacidos)	5
Etidocaína	Hepático	95	2,5 h	10
Prilocaína	Hepático Renal	55	2,5 h (sin vasoconstrictor) 3 h (con vasoconstrictor)	> 90
Ropivacaína	Hepático	94	1-2 h (después de inyección i.m.) 1-4 h (después de anestesia epidural)	86
Articaína	Hepático	95	2 h	10 (forma inalterada) 90 (metabolitos)

i.m.: vía intramuscular; i.v.: vía intravenosa; t_{1/2}: vida media.

(la más tóxica es la intravenosa), anestésico utilizado, potencia del anestésico, velocidad de administración (a mayor velocidad, mayor toxicidad), uso de vasoconstrictores (disminuye la toxicidad), velocidad de absorción y difusión, enfermedades asociadas (insuficiencia renal, hepática, seudocolinesterasa atípica, cardiopatías, alteraciones hidroelectrolíticas y ácido-base), sobredosificación (solución muy concentrada), administración intravascular inadvertida y otros fármacos asociados (p. ej., la cimetidina).

Los efectos adversos se pueden producir en el sistema nervioso central, como inquietud, temblores, aturdimiento, euforia, ansiedad, temblores, habla inconexa, verborrea, locuacidad, parestesias (peribucales y linguales), perturbaciones visuales y auditivas (acúfenos), y crisis convulsivas tónico-clónicas que pueden desembocar en una parada cardiorrespiratoria (se puede prevenir con la administración previa de benzodiacepinas). En el sistema cardiovascular pueden provocar disminución de la excitabilidad eléctrica, fuerza de contracción y frecuencia cardíaca, hipotensión, taquicardia, bradicardia, bloqueo auriculoventricular, hipoxia, hipercapnia, acidosis, colapso cardiovascular y muerte. En cuanto a la afectación del sistema respiratorio, nos podemos encontrar con estimulación central con taquipnea, aumento del volumen corriente de aire, broncodilatación (a dosis bajas) y disminución del volumen corriente de aire con parada respiratoria (a dosis cardiotóxicas). En el sistema digestivo disminuyen el tono basal y la frecuencia de contracciones intestinales, pueden producir parálisis del sistema nervioso simpático y, como resultado, un aumento del tono de la musculatura gastrointestinal (en la anestesia epidural y espinal). Cruzan la barrera placentaria, pudiéndose producir efectos sobre los sistemas nervioso central y cardiovascular en el feto. Pueden aumentar el tono de reposo y disminuir las concentraciones del músculo uterino. A nivel tisular producen lesiones nerviosas localizadas (mayor grado de lesión muscular en los anestésicos locales de acción más potente, como etidocaína y bupivacaína, que en los de acción menos potente, como lidocaína y procaína, que son reversibles).

Por último, otros efectos son *reacciones de hipersensibilidad*, que se manifiestan por dermatitis de contacto, crisis asmática y palidez cutánea. Dentro de este apartado incluimos la «alergia dental», que se caracteriza por enrojecimiento, palpitations, hipertensión arterial, taquicardia e hipotensión.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

(tabla 11-2)

Como interacciones comunes a todos los anestésicos locales tenemos que la asociación de vasoconstrictores disminuye la velocidad de absorción y prolonga la duración de la acción. En pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa o antidepresivos tricíclicos pueden producir hipotensión arterial. Con neurolépticos pueden disminuir el efecto del vasoconstrictor, y cuando se administra junto a sustancias vasoactivas y ergotamina producen hipertensión arterial y accidentes cerebrovasculares.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS (tabla 11-3)

Anestesia tópica. Anestesia superficial que no se extiende a los tejidos subcutáneos y tiene su efecto máximo después de la aplicación. Se puede lograr mediante aplicación directa de soluciones acuosas de sales de anestésicos locales o de suspensiones de anestésicos locales poco solubles. Es la anestesia empleada en nariz, boca, garganta, árbol traqueobronquial, esófago, vías genitourinarias, córneas y conjuntiva del ojo y piel. Los fármacos más utilizados son: dibucaína, para aplicación en piel y mucosas (crema y pomada); clorhidrato de diclonina, para la anestesia tópica durante la endoscopia, dolor de la mucosa bucal consecutivo a radioterapia o quimioterapia, así como para procesos anogenitales (solución al 0,5-1,0%); el clorhidrato de pramoxina produce anestesia superficial satisfactoria, y se tolera bien en piel y mucosas; la proparacaína, la tetracaína y el benoxionato, para uso oftalmológico (estos anestésicos se instilan mediante una sola gota a la vez, y si la anestesia es incompleta se aplican gotas sucesivas hasta conseguir los resultados esperados); tetracaína (2%), lidocaína (2-10%) y cocaína (1-4%), para la anestesia de nariz, boca, garganta, árbol traqueobronquial, esófago y vías genitourinarias; la crema EMLA (mezcla eutéctica de anestésicos locales) (del inglés, *autectic mixture of local anesthetics*) es una mezcla de lidocaína al 2,5% y de prilocaína al 2,5%, que se utiliza como anestésico tópico de la piel para la realización de venopunciones agresivas (canalización arterial), realización de tratamientos dermatológicos (tratamiento con corticoides para la alopecia, aplicación del láser), realización de la circuncisión; cloro-etilo en tratamiento previo a intervenciones quirúrgicas menores y en medicina deportiva (1-2 aplicaciones en la zona afectada con efecto anestésico a los 20 s); benzocaína para anestesia dental (1-2 aplicaciones).

Anestesia por infiltración. Es la inyección directa de un anestésico local en los tejidos sin considerar la trayectoria de los nervios cutáneos. Puede ser superficial (sólo piel) o abarcar tejidos más profundos. Presenta como ventaja que se consigue una anestesia satisfactoria sin alteraciones de las funciones corporales normales, y como desventaja, que se requiere la administración de dosis relativamente altas de anestésico local para anestesiar zonas pequeñas. Los fármacos más utilizados son: articaína 4% (en anestesia local dental), lidocaína, procaína y bupivacaína, con o sin vasoconstrictores.

Bloqueo de campo. Se realiza mediante inyección subcutánea, de manera que se anestesia la región distal a la zona de inyección. Es de utilidad en la superficie palmar del antebrazo, cuero cabelludo, extremidades inferiores y pared abdominal. Presenta como ventajas que se aplica una pequeña cantidad de fármaco para anestesiar una zona amplia, y los fármacos más utilizados son lidocaína, procaína y bupivacaína.

Bloqueo nervioso periférico. Es la inyección próxima a un nervio o plexos nerviosos individuales o sobre ellos, ini-

TABLA 11-2. Interacciones, contraindicaciones y precauciones de los anestésicos locales

Fármaco	Interacciones	Contraindicaciones/precauciones
Lidocaína	Cimetidina y bloqueadores , disminuyen el metabolismo de la lidocaína	Alergia a lidocaína y/o anestésicos locales tipo amida. Precaución en pacientes epilépticos, con problemas cardíacos, porfiria, insuficiencia hepática y/o renal (se dan dosis plasmáticas elevadas). Los ancianos, niños y pacientes debilitados son más susceptibles de efectos tóxicos. No aplicar en zonas inflamadas o infectadas. Precaución en los primeros meses de embarazo y durante el período de lactancia materna
Bupivacaína	Las propias de los anestésicos locales. Puede potenciar el efecto de alcuronio, fazadinio, galamina, pancuronio, suxametonio y d-tubocurarina	Alergia a bupivacaína y/o anestésicos locales tipo amida. Las mismas precauciones que para lidocaína, pero además su uso en la anestesia obstétrica paracervical puede provocar bradicardia fetal. Anestesia regional i.v.
Mepivacaína	Las propias de los anestésicos locales. Potencia el efecto de los relajantes musculares. Puede alterar los valores en sangre de la creatinasa (aumento)	Alergia a mepivacaína y/o anestésicos locales tipo amida las mismas precauciones que lidocaína, pero también en historial o predisposición a hipertermia maligna
Prilocaina	Las propias de los anestésicos locales. Puede aumentar la toxicidad de las sulfamidas (riesgo de metahemoglobinemia)	Alergia a prilocaína y/o anestésicos locales tipo amida. Las mismas precauciones que lidocaína, pero además en pacientes con enfermedad isquémica cardíaca no administrar más de 120 mg
Procaína	Las propias de los anestésicos locales. El ácido paraaminobenzoico originado en la hidrólisis de la procaína puede antagonizar la acción de las sulfamidas. La procaína potencia el efecto de los relajantes musculares	Alergia a procaína y/o anestésicos locales tipo éster. Las mismas que lidocaína
Ropivacaína	Las propias de los anestésicos locales. Fluvoxamina, verapamilo: riesgo potencial de aumento de los niveles de ropivacaína. Con otros anestésicos locales u opioides, posible aumento de la acción y/o toxicidad	Alergia a ropivacaína y/o anestésicos locales tipo amida. Las mismas que lidocaína, pero además hay riesgo de hipotensión grave en caso de hipovolemia, y en pacientes con insuficiencia renal crónica la acidosis y una concentración reducida de proteínas plasmáticas pueden aumentar el riesgo de toxicidad
Tetracaína	Las propias de los anestésicos locales. No usarse en pacientes en tratamiento con sulfamidas, ya que el ácido aminibenzoico inhibe la acción de las sulfamidas	Alergia a la tetracaína, PABA, parabens o anestésicos locales tipo éster. Especial precaución durante el parto, así como en pacientes con epilepsia, problemas cardíacos, insuficiencia hepática y/o renal, o shock grave (se dan dosis plasmáticas elevadas). No aplicar en zonas inflamadas o infectadas

PABA: ácido paramino-benzoico.

ciándose el área de bloqueo sensitivo en un sitio a varios centímetros en sentido distal a la zona de inyección (nunca se inyectan en el nervio, ya que es muy doloroso y se puede producir lesión del mismo). La duración de la anestesia depende de las características del anestésico local y de la presencia o ausencia de vasoconstrictor. Los fármacos más utilizados son procaína, lidocaína y mepivacaína, de acción media, y bupivacaína, etidocaína, ropivacaína y tetracaína, de acción prolongada. La elección del fármaco dependerá de los nervios, tipos de fibras que se quiera bloquear, duración de la anestesia, tamaño y estado de salud del paciente.

Anestesia regional intravenosa. Consiste en la utilización de los vasos sanguíneos para hacer llegar el anestésico local a los troncos y terminaciones nerviosas. Implica la administración de un anestésico en un miembro cuya vascularización está ocluida mediante un torniquete. Presenta como ventaja que es una técnica muy simple, y como desventajas,

la limitación en las zonas de aplicación y la recuperación rápida de la sensación dolorosa. Los fármacos más utilizados son: lidocaína (fármaco de elección), prilocaína, mepivacaína, clorprocaína, procaína, bupivacaína y etidocaína.

Anestesia espinal. Es la inyección en el líquido cefalorraquídeo del espacio subaracnoideo lumbar. Los fármacos más utilizados son lidocaína (procedimientos breves), tetracaína y bupivacaína (procedimientos prolongados), y presentan como complicaciones la introducción de sustancias extrañas en el espacio subaracnoideo, infección, hematoma, traumatismo mecánico directo, bloqueo irreversible (a concentraciones altas de anestésico), frecuente retención urinaria postoperatoria y cefaleas (se cree que es debido al goteo de líquido espinal por la zona de punción).

Anestesia epidural. Es la inyección en el espacio epidural. Se puede efectuar en el hiato sacro, la región lumbar, torá-

TABLA 11-3. Inicio, duración, indicaciones, posología y conservación de algunos anestésicos locales

Fármaco	Inicio	Duración (minutos)	Indicaciones	Posología	Conservación
Lidocaína	Rápido	Intermedia (90-200)	Anestesia local tópica, infiltración, regional. Espinal y epidural	<i>Anestesia local tópica:</i> pomada o crema 2,5-5% máxima 35 g/día en nariz y nasofaringe 1-5 ml solución al 1-4%, en boca, faringe y tracto digestivo hasta 15 ml solución al 1-4%, en sondaje vesical en hombres 5-50 ml solución al 2% y en mujeres 3-5 ml solución al 2% <i>Anestesia en infiltración:</i> 5-15 ml solución al 2%, dosis máxima de 300 mg en adultos <i>Anestesia regional:</i> 40-50 (brazo 60) ml, solución al 0,5% <i>Anestesia epidural:</i> 10-15 ml (anestesia quirúrgica) <i>Anestesia espinal:</i> 1,5 ml solución al 2% (parto vaginal) 3,5 ml solución al 2% (cesárea)	No usar con desinfectantes que contengan mercurio o cinc, ya que pueden producir enrojecimiento y edema Desinfectar con alcohol al 70-90%. Almacenar a 25 °C y proteger de la luz
Bupivacaína	Intermedio	Larga (180-600)	Anestesia local en infiltración, epidural, espinal y bloqueo nervioso periférico	<i>Anestesia local:</i> hasta 70 ml solución al 0,25%. Dosis máxima en adultos 175 mg/3 h o 400 mg/24 h, en niños 320 mg/12 h <i>Anestesia epidural:</i> hasta 20 ml solución al 0,5%, o 20 ml al 0,75% (bloqueo motriz) <i>Anestesia espinal:</i> 8-10 mg (en extremidades inferiores y cirugía perianal); 15-20 mg (cirugía abdominal superior) <i>Bloqueo nervioso periférico:</i> 5-10 ml solución al 0,25%	No usar si el color de la preparación es rosado o amarillo oscuro o está decolorado. No usar si contiene precipitados. No desinfectar la zona con desinfectantes que contengan mercurio o zinc, ya que pueden producir enrojecimiento y edema. Almacenar a 15-30 °C y proteger de la luz.
Mepivacaína	Rápido	Intermedia (120-290)	Anestesia local en infiltración de heridas y dental, epidural y bloqueo nervioso periférico	<i>Anestesia local en infiltración:</i> hasta 40 ml de solución al 1%, dosis máxima en adultos 7mg/kg/día, en niños 5-6 mg/kg/día <i>Anestesia epidural:</i> 15-25 ml solución al 1%; 10-20 ml solución al 2% <i>Anestesia dental:</i> 1 ampolla 3% (adultos) 0,5-1 ml (niños)	No usar si el producto está decolorado. Mantener el producto a 15-30 °C
Prilocaina	Rápido	Intermedia (120-290)	Anestesia local en infiltración, regional i.v., espinal y bloqueo nervioso periférico	<i>Anestesia local:</i> 1-2 ml sol 4%. Dosis máx. en adultos 8 mg/kg/2 h o 400 mg	Limpiar la zona sólo con alcohol. Evitar contacto con superficies metálicas, ya que se produce irritación local grave. Mantener a 25 °C y proteger de la luz
Procaína	Lento	Corta (60-90)	Anestesia local en infiltración y espinal	<i>Anestesia local:</i> hasta 50 ml sol 1%. Dosis máx. en adultos 500-600 mg/24 h <i>Anestesia espinal:</i> 0,5-2 ml sol 10% (diluída con 0,5-2 ml de dextrosa al 10%)	

(continúa)

TABLA 11-3. Inicio, duración, indicaciones, posología y conservación de algunos anestésicos locales (cont.)

Fármaco	Inicio	Duración (minutos)	Indicaciones	Posología	Conservación
Ropivacaína	Intermedio	Larga (120-600)	<i>Anestesia en cirugía:</i> bloqueo espinal para cirugía, incluyendo cesárea, bloqueos periféricos <i>Tratamiento del dolor agudo:</i> infusión epidural continua o administración en bolo intermitente durante el postoperatorio o en el dolor del parto <i>Bloqueo periférico</i>	<i>Anestesia epidural lumbar:</i> 113-200 mg; cesárea: 113-150 mg; epidural torácica: 38-113 mg <i>Bloqueo nervioso periférico:</i> 7,5-225 mg <i>Tratamiento del dolor agudo:</i> epidural lumbar (20-40 mg en bolo; 12-20 mg/h en perfusión continua; epidural torácica: 8-16 mg en infusión continua <i>Bloqueo periférico:</i> 2-200 mg	Evitar el contacto prolongado con superficies metálicas, ya que puede reaccionar con algunos metales, que al ser inyectados pueden provocar reacción local grave. Antes de su aplicación, desinfectar la zona sólo con alcohol. Mantener 20-25 °C
Tetracaína	Lento	Larga (180-600)	<i>Anestesia local en infiltración espinal</i> de las mucosas de nariz, faringe, garganta y laringe, bronquioscopias, esofagoscopias, y gastroscopias. En oftalmología para la extracción de cuerpos extraños y en odontología para la <i>anestesia dental</i> , dolor de muelas y estomatitis	<i>Anestesia local:</i> 2 ml solución al 2% <i>Anestesia espinal:</i> extremidades inferiores (3-6 mg), cesárea y cirugía abdominal inferior (12-20 mg) En los casos de otorrinolaringología, odontología y oftalmología según los preparados, ya que hay nebulizaciones, pulverizaciones y otras	Diluir el preparado preferiblemente en dextrosa al 10%

cica o cervical de la columna, permitiendo la infusión continua o administración repetida del anestésico. Los fármacos más usados son: bupivacaína (0,5-0,7% cuando se requiere un bloqueo quirúrgico de larga duración), etidocaína (1,0-1,5% con relajación muscular bastante satisfactoria), lidocaína, clorprocaína (2-3%) y ropivacaína (en la actualidad está siendo estudiada para este tipo de anestesia). Como complicaciones presentan frecuente retención urinaria postoperatoria, hipotensión y riesgo de producir depresión en el feto cuando se emplea para reducir el dolor durante el parto, ya que los anestésicos atraviesan la placenta.

CUIDADOS DE ENFERMERÍA

Independientemente de la anestesia utilizada, siempre se debe tener en cuenta y advertir al paciente de la posible aparición de efectos tóxicos de los anestésicos emplea-

dos, así como tener preparadas las medidas y materiales necesarios para actuar rápidamente si éstos se producen.

En el caso de anestesia tópica, la aplicación del anestésico nunca se hará en una zona de piel con abrasiones, por riesgo de intoxicación general; en la anestesia bucofaríngea, se debe aconsejar al paciente no comer mientras persista la anestesia, debido al riesgo de aspiración o de morderse la lengua; en la anestesia espinal o epidural se deben controlar los signos vitales y el estado de conciencia del paciente por el riesgo de que aparezcan hipotensión, náuseas, sensación de mareo, depresión respiratoria y/o circulatoria; también se debe advertir al paciente de que no tendrá sensibilidad en la zona anestesiada hasta pasadas 1-2 h. Debe mantenerse al paciente en decúbito supino y en reposo, vigilando la zona de punción por si hay pérdida de líquido, ya que de esta forma se puede prevenir la aparición de cefaleas. Insta-

remos al paciente a que beba mucha agua (si el tipo de intervención lo permite) para hidratarle bien, y de esta forma hacer una reposición adecuada del posible líquido espinal perdido. Por último, vigilarémos la realización de

la primera micción, que se procurará que sea en las primeras horas postintervención, para así evitar la formación de globo vesical que se puede producir por la retención urinaria provocada por este tipo de anestésicos.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- La anestesia es una práctica que habitualmente realiza el especialista en anestesiología, pero son muchas las ocasiones en las que enfermería aplica anestésicos locales (suturas pequeñas, anestesia tópica en oftalmología, etc.); es por ello por lo que hay que conocer y tener en cuenta la composición de los preparados (con o sin vasoconstrictor) para ver si está indicada o no la aplicación del fármaco en la zona que se va a tratar.
- Informar al paciente de que después de la aplicación de la anestesia local va a estar un tiempo sin sentir la zona (variará según el tipo de anestesia, el anestésico utilizado y de la zona anestesiada). En el caso de que la anestesia empleada haya sido dental, se le indicará que no coma nada hasta que no tenga sensibilidad para evitar así el riesgo de aspiración y de morderse la lengua.
- Recordar los efectos tóxicos de los anestésicos locales y, en el caso de su aplicación, tener siempre preparados los fármacos y material necesario para que, en el caso de aparecer las reacciones sistémicas no deseadas, se puedan instaurar lo antes posible las medidas para mantener la circulación, la respiración y controlar las convulsiones.
- Los vasoconstrictores (adrenalina) asociados con el anestésico local mejoran la profundidad del mismo y disminuyen la hemorragia. La asociación del bicarbonato 1 Molar proporciona un rápido comienzo de la anestesia.
- Después de una anestesia espinal o epidural, advertir al paciente de la necesidad de estar en reposo y en decúbito supino al menos 24 h y beber abundante agua (si no hay contraindicaciones) para evitar la aparición de cefaleas posteriores a este tipo de anestésicos. Así mismo, vigilar la posible aparición de retención urinaria.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Base de datos del Medicamento y Parafarmacia [BOT tradicional en CD ROM]. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Versión 2005. 9.ª ed. Madrid: CGCOF; 2005.
- Berde CB, Strichartz GR. Local anesthetics. En: Miller RD, editor. Anesthesia. 5.ª ed. Filadelfia: Churchill Livingstone; 2000. p. 491-521.
- Catterall W, Mackie K. Local anesthetics. En: Goodman Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 9.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 1996. p. 331-48.
- Greig JL. Cuidados intraoperatorios. En: Long BC, Phipps WJ. Enfermería profesional. 2.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España; 1992. p. 376-89.
- Kaboli PJ, Wilson S, Hata JS. Anesthesia techniques and their impact on perioperative management. Disponible en: <http://www.utdol.com.htm>.
- Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Clinical anesthesia. 4.ª ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2001.
- Milligan KR. Recent advances in local anaesthetics for spinal anaesthesia. Eur J Anaesthesiol. 2004;21:837-47.
- Simpson D, Curran MP, Oldfield V, Keating GM. Ropivacaine. A review of its use in regional anaesthesia and acute pain management. Drugs. 2005;65:2675-717.
- Hurford WE, Bailin MT, Davison JK, Haspel KL, Rosow C, Vassallo SA. Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital. 6.ª ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2002.
- Upadya M, Upadya GM. Anesthesia for dermatological surgery. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2005;71:145-54.



CASOS CLÍNICOS

- 19.** Lorenzo está ingresado en la unidad de cuidados intensivos como consecuencia de un traumatismo abdominal sufrido en un accidente de tráfico. Está consciente, orientado y colaborador, en cuanto a sus características hemodinámicas, presenta ligeras hipotensión y taquicardia, por lo que se decide canalizar una arteria radial para la monitorización continua de la presión arterial. ¿Qué tipo de anestesia utilizaría? En el caso de usar anestésico local infiltrado, ¿estaría justificada la asociación de bicarbonato 1 Molar? Razona la respuesta.

20. Juan, de 22 años de edad, llega a urgencias con una herida incisa producida por un cristal en el antebrazo que requiere sutura de 10 puntos. No tiene antecedentes de hipertensión arterial o cardiopatías. En ese momento se dispone de lidocaína con vasoconstrictor como anestésico. ¿Se podría utilizar en este caso? Razona la respuesta.
21. José ha sido intervenido de hemorroides y para ello se ha utilizado anestesia epidural. ¿Qué cuidados y consejos considera necesario dar a José para evitar los posibles efectos adversos de la anestesia?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

61. De los siguientes fármacos, ¿cuáles pertenecen al grupo éster?

- Cocaína, lidocaína y procaína.
- Benzocaína, procaína y dibucaína.
- Bupivacaína, lidocaína y mepivacaína.
- Clorprocaína, benzocaína, tetracaína.
- Ninguna es correcta.

62. La mepivacaína es un anestésico local utilizado en:

- Anestesia epidural.
- Anestesia local en infiltración de heridas.
- Anestesia dental.
- Bloqueo nervioso periférico.
- Todas son correctas.

63. De las siguientes afirmaciones, señalar la incorrecta:

- La anestesia local es aquella que produce pérdida de sensibilidad de una parte del cuerpo, sin llegar a perder la conciencia.
- En la anestesia local se utilizan anestésicos locales que previenen o alivian el dolor al interrumpir la conducción nerviosa.
- La anestesia local presenta como ventaja que su acción no es reversible.
- Los anestésicos locales se clasifican en dos grupos (éster y amida) atendiendo a su estructura química.
- La administración del anestésico local va seguida de la recuperación completa del nervio.

64. Señala la respuesta correcta:

- Con la asociación del vasoconstrictor al anestésico se aumenta la velocidad de absorción vascular.
- Con la asociación del vasoconstrictor al anestésico se disminuye el riesgo de hemorragia.
- La asociación del vasoconstrictor al anestésico está indicado sobre todo en la anestesia en las partes acras, dedos, manos y pies.
- Al asociar bicarbonato 1 Molar al anestésico estamos favoreciendo la velocidad de difusión y, por tanto, se obtiene un rápido comienzo de la anestesia.
- Las opciones b) y d) son correctas.

65. Los anestésicos locales pueden presentar, entre otros, los siguientes efectos adversos, indicar la respuesta correcta:

- Inquietud, crisis convulsivas, hipotensión arterial y parada cardiorrespiratoria.
- Taquicardia, hipertensión, disminución de las contracciones de útero y lesiones nerviosas localizadas a nivel tisular.
- Temblores, perturbaciones visuales y auditivas, aumento del tono basal y la frecuencia de las contracciones intestinales.
- Las opciones a) y b) son correctas.
- Todas las opciones son correctas.

66. Señalar cuál de las afirmaciones sobre la anestesia epidural es la incorrecta:

- Es la inyección en el líquido cefalorraquídeo del espacio subaracnoideo lumbar.
- Puede producir depresión respiratoria en el feto cuando se emplea durante el parto.
- Es frecuente la aparición de retención urinaria tras su realización.
- Los fármacos más utilizados son bupivacaína, etidocaína, lidocaína y clorprocaína.
- Se puede efectuar en el hiato sacro, región lumbar, torácica o cervical de la columna permitiendo la infusión continua o la administración repetida del anestésico.

ANESTÉSICOS GENERALES Y COADYUVANTES

E. Cebrián Cuevas y J.M. Lorenzo García

OBJETIVOS

- Diferenciar los anestésicos administrados por vía inhalatoria de los intravenosos.
- Conocer las acciones farmacológicas de los diferentes anestésicos y qué condiciona su gran toxicidad como fármacos inhalatorios.
- Tener nociones de la especial farmacocinética y forma de administración de la vía inhalatoria.
- Señalar las precauciones que se deben tomar durante la preparación y administración de los anestésicos intravenosos.
- Tomar conciencia de la peligrosidad sobre la respiración y la circulación, y del equipamiento necesario para tratar las complicaciones durante la anestesia general.

INTRODUCCIÓN

La anestesia general se puede definir como el estado reversible de depresión del sistema nervioso central (SNC), caracterizado por pérdida de la consciencia (hipnosis), de la memoria (amnesia), de la sensibilidad (analgesia), de la actividad refleja (protección neurovegetativa) y de la motilidad (relajación muscular), todo ello inducido por fármacos.

Su objetivo principal es poder realizar procedimientos quirúrgicos de muy diversa índole, con la mínima molestia para el paciente. A efectos prácticos, existen varias fases en la anestesia general: *a*) inducción de la anestesia, que se extiende desde el inicio de la administración de los anestésicos, con pérdida progresiva de la conciencia, hasta que cesan los movimientos respiratorios, momento en el cual se suele proceder a la intubación traqueal y ventilación mecánica, y alcanzando la anestesia quirúrgica; *b*) mantenimiento de la anestesia con dosis adecuadas de fármacos durante todo el período que dura el procedimiento quirúrgico, y *c*) recuperación anestésica, en la que se debe recobrar una rápida normalidad de las funciones fisiológicas del paciente, con el mínimo dolor tras la intervención quirúrgica. Todo ello se consigue por la inhalación o inyección intravenosa de anestésicos, frecuentemente combinados, administrados por el anestesiólogo, con la menor toxicidad posible para el paciente.

CLASIFICACIÓN

Los fármacos empleados en la anestesia general se clasifican, atendiendo a su forma de administración, en dos grupos: *a*) *anestésicos por inhalación*, que pueden ser líquidos volátiles o bien gases que son inhalados durante la ventilación del paciente. Los líquidos volátiles se dividen a su vez en no halogenados o éteres simples (dietil-éter, divinil-éter, etil-vinil-éter) y halogenados, diferenciándose los compuestos fluorados de tipo éter (metoxiflurano, enflurano, isoflurano, desflurano, sevoflurano) o hidrocarburo

(halotano, fluroxeno), de los compuestos no fluorados (cloruro de etilo, cloroformo, tricloroetileno). Los gases anestésicos son orgánicos (ciclopropano, etileno) o inorgánicos (óxido nitroso), y *b) anestésicos intravenosos*.

ANESTÉSICOS POR INHALACIÓN (ISOFLURANO, ÓXIDO NITROSO)

Mecanismo de acción. Siguen causando controversia tanto el mecanismo como la zona fisiológica de acción. Existe consenso general en que la función de los anestésicos depende más de una influencia en la transmisión sináptica que de la conducción axonal. Las teorías actuales atribuyen a los anestésicos una interacción directa con proteínas, produciendo pequeños cambios en su conformación que alteran la función de receptores o de los canales de iones que participan en la generación de potenciales de acción en el SNC, probablemente potenciando la descarga de neurotransmisores en las sinapsis inhibitorias, pero también, quizá, de inhibir las sinapsis excitadoras.

Acciones farmacológicas. El isoflurano produce anestesia quirúrgica a concentraciones inhaladas de 1,5-3% en menos de 10 min. El óxido nitroso es un anestésico débil, que requiere concentraciones de hasta el 80% para conseguir la anestesia, pero continúa siendo útil en la actualidad porque posee escasa toxicidad y permite reducir la concentración de las sustancias halogenadas en administración combinada, consiguiendo una menor depresión respiratoria y circulatoria, así como una recuperación más rápida de la anestesia.

Otras acciones farmacológicas de los anestésicos inhalatorios sobre otros órganos y sistemas diferentes del cerebro condicionan su toxicidad, y se encuentran entre los fármacos más peligrosos aprobados para aplicación general. Tienen un margen de seguridad pequeño y la dosis que causa insuficiencia circulatoria puede ser dos o cuatro veces la que produce anestesia profunda; por ello es fundamental conocer las acciones farmacológicas: *a nivel circulatorio*, disminuye progresivamente la presión arterial, al incrementarse la profundidad de la anestesia con isoflurano, pero conserva bien el gasto cardíaco (a diferencia del enflurano y el halotano). Aumenta la frecuencia cardíaca, pero no desencadena arritmias (bradicardia con halotano). El óxido nitroso no tiene efecto pronunciado sobre la presión arterial ni la frecuencia cardíaca. *A nivel respiratorio*, el isoflurano deprime de manera progresiva la respiración conforme se incrementa su concentración (aumentando la presión arterial de dióxido de carbono), reduce la broncoconstricción, pero puede producir aumento de las secreciones, tos y laringoespasmos mientras se consigue el grado adecuado de anestesia. Por lo general, los efectos de óxido nitroso sobre el impulso ventilatorio son pequeños, pero dada la alta concentración que se requiere por inhalación, puede ser causa de hipoxemia postoperatoria. *A nivel muscular*, el isoflurano potencia los efectos de bloqueo neuromuscular de los relajantes musculares, relajando también el músculo ute-

rino. *A nivel renal*, generan disminución del flujo sanguíneo renal, filtración glomerular y volumen de la orina durante la anestesia, pero que se corrigen con rapidez durante la recuperación. *Otros efectos* del isoflurano sobre el cerebro son: aumento del flujo sanguíneo cerebral y reducción del metabolismo cerebral, así como de la presión intracraneal (a diferencia del halotano y otros halogenados que pueden agravar la hipertensión endocraneal). El óxido nitroso no ejerce efectos sobre el músculo, el riñón, ni el flujo sanguíneo cerebral.

Farmacocinética. Durante la anestesia general producida por un fármaco de inhalación, la profundidad de la misma dependerá de la presión parcial del anestésico en el cerebro, y ésta, a su vez, en función de la presión parcial del mismo en sangre arterial. Existen varios factores que determinan la presión parcial del gas anestésico en sangre arterial y cerebro, como son: concentración del gas anestésico en el gas inspirado; liberación (mediante la ventilación pulmonar) del anestésico hacia los pulmones; transferencia del gas desde los alvéolos pulmonares hacia la sangre que fluye por los pulmones y, por último, paso del gas anestésico desde la sangre a los tejidos.

Los anestésicos se metabolizan en el cuerpo en muy pequeña proporción, desde el casi 0% para el óxido nitroso, el 0,2% para el isoflurano y hasta el 15-20% para el halotano, fundamentalmente en el hígado por el citocromo P450, con liberación de iones de fluoruro inorgánicos libres que se eliminan por la orina. Esta metabolización puede aumentar en presencia de fármacos inductores de enzimas hepáticas. La eliminación se produce fundamentalmente por el pulmón debido a los mismos factores comentados en la fase de captación: poco después de iniciar la ventilación con gas libre de anestesia, la presión parcial en el pulmón y la sangre disminuye a concentraciones muy bajas (no anestésicas), eliminándose con gran rapidez de los tejidos con flujo alto como el cerebro, lo que explica el rápido despertar de la anestesia. Otras pérdidas pequeñas de los anestésicos se deben a difusión por la piel y las mucosas, y a la excreción urinaria del fármaco o de sus productos de desdoblamiento.

Posología y forma de administración de los anestésicos inhalados.

Los anestesiólogos han adoptado como unidad de medida de la potencia de los fármacos de inhalación la concentración alveolar mínima (CAM) del anestésico. Una dosis de 1 CAM prevendrá los movimientos de reacción a la incisión quirúrgica en el 50% de los seres humanos expuestos al anestésico en cuestión. Es diferente para cada fármaco inhalado, pero en general se puede conseguir una anestesia adecuada con concentraciones del anestésico inhalado que varían entre 0,8 y 1,2 CAM, en combinación con la administración intravenosa sensata de fármacos coadyuvantes. La excepción la constituye el óxido nitroso, que es un gas muy poco potente. En cuanto a la forma de administración, se realiza por medio de aparatos de anestesia, que permiten al anestesiólogo administrar cantidades medidas de gases anestésicos y oxígeno a través de medidores de flujo pre-

cisos, y con el uso de vaporizadores especiales es posible añadir el vapor de los líquidos anestésicos volátiles a la corriente de gas; estos aparatos poseen, además, un respirador que proporciona ventilación mecánica, introduciendo la mezcla de gases al pulmón a través de un tubo alojado en la tráquea (intubación orotraqueal) o una mascarilla adecuada.

Efectos adversos. En general, dependen de la dosis administrada y de sus acciones farmacológicas, incluyendo *depresión respiratoria*, *hipotensión* y *arritmias*. Con el halotano se ha descrito la aparición de *parada cardíaca*. Independientemente del anestésico empleado, es importante mantener unas constantes hemodinámicas en el rango de la normalidad, sobre todo para evitar *isquemia miocárdica* en pacientes con enfermedad arterial coronaria. Durante la fase de inducción anestésica pueden aparecer *signos de irritación de la vía respiratoria* (sobre todo con desflurano), tales como *tos*, *respiración profunda*, *aumento de las secreciones*, *laringoespasma* y *faringitis*. El enflurano puede provocar *convulsiones tónico-clónicas*. En el período postoperatorio pueden aparecer *escalofríos*, *náuseas* y *vómitos*, así como *íleo paralítico*. La utilización de óxido nítrico como gas anestésico coadyuvante puede ser causa de *hipoxemia* postoperatoria, en particular cuando hay también depresión respiratoria; este efecto adverso se puede evitar mediante la administración de oxígeno complementario durante el período temprano de recuperación. Este gas, además, puede aumentar el contenido gaseoso de ciertas cavidades en el cuerpo (*oído medio ocluido*, *neumotórax*, *asas de intestino*, *quistes pulmonares o renales*). Se han descrito cuadros tóxicos especiales en relación con los anestésicos volátiles halogenados. El halotano se relaciona con la aparición impredecible de hepatitis durante el período postoperatorio, sobre todo si el paciente ha estado previamente expuesto a dicho anestésico en un período breve; tiene muy baja incidencia (1:10.000 anestésias), pero con alta mortalidad (50%) por insuficiencia hepática grave, y es uno de los motivos por los que ha disminuido su empleo en la actualidad. Con las sustancias fluoradas (metoxiflurano) se describe *nefro-*

toxicidad, sobre todo en presencia de fármacos inductores de enzimas hepáticas (fenobarbital, fenitoína, isoniazida), en probable relación con metabolitos como los iones de fluoruro inorgánicos libres, provocando insuficiencia renal habitualmente reversible. En individuos susceptibles, la anestesia con cualquier fármaco de inhalación podría provocar el síndrome conocido como *hipertermia maligna*, estado hipermetabólico del músculo esquelético, con demandas muy altas de oxígeno, caracterizado por *rigidez muscular*, *hipertermia*, *taquicardia*, *taquipnea*, *cianosis*, *arritmias* y/o *inestabilidad de la presión sanguínea*; su tratamiento incluye interrupción del anestésico, dantroleno intravenoso y medidas de soporte intensivo.

Interacciones farmacológicas (tabla 12-1). Pueden encontrarse alteraciones en las pruebas de laboratorio, con elevaciones transitorias de las concentraciones de glucosa, pruebas de función hepática y en la cifra de leucocitos.

Aplicaciones terapéuticas. Los anestésicos inhalatorios están indicados en la *inducción* y el *mantenimiento de la anestesia general*. Las ventajas e inconvenientes de cada inhalatorio se describen en la tabla 12-2. Para inducir la anestesia suele utilizarse en combinación con fármacos coadyuvantes por vía intravenosa. En el mantenimiento de ésta puede utilizarse óxido nítrico junto con una sustancia halogenada (el isoflurano es el más utilizado en la actualidad). Unos criterios prácticos para valorar la profundidad de la anestesia son la pérdida del reflejo palpebral, ausencia de lagrimeo, disminución de la resistencia a la insuflación pulmonar y apnea, y ausencia de movimientos con estímulos quirúrgicos; la disminución de la presión arterial es un índice impreciso de la profundidad de la anestesia.

Cuidados de enfermería. Controlar muy de cerca los signos vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura, frecuencia respiratoria) y saturación de oxígeno (es aconsejable el uso de oxigenoterapia en la fase de recuperación temprana tras la utilización de óxido nítrico) por si aparecen signos de hipoxia u otro tipo de efectos

TABLA 12-1. Interacciones de algunos anestésicos inhalados

Fármaco	Interacciones
Óxido nítrico	Disminuye las necesidades de otros fármacos inhalatorios
Halotano	Potencia el efecto y/o toxicidad de reserpina, bloqueadores β , epinefrina, norepinefrina. Los antibióticos aminoglucósidos potencian el efecto del halotano. Se potencia mutuamente la toxicidad de halotano con fenitoína y fenobarbital
Isoflurano	Potencia la toxicidad de aminoglucósidos, bloqueadores β , reserpina y simpaticomiméticos. Aumenta la acción de los relajantes musculares no despolarizantes. Potencian la toxicidad del isoflurano: barbitúricos, fenitoína y tetraciclinas. Las benzodiazepinas disminuyen la eficacia del isoflurano
Desflurano	Igual que en el isoflurano
Sevoflurano	Potencia la toxicidad de aminoglucósidos y relajantes musculares no despolarizantes

TABLA 12-2. Ventajas e inconvenientes de los anestésicos inhalados

Fármaco	Ventajas	Inconvenientes
Óxido nitroso	Seguro con oxígeno suficiente (30%). Poderoso analgésico. No irritante, no inflamable. Inducción y recuperación rápidas. Escasa o ninguna toxicidad	Anestésico débil. Hipoxia postanestésica. No relajación muscular. Puede aumentar los espacios aéreos en abdomen, tórax e interior del cráneo
Halotano	Potente, rápida inducción y recuperación. No irritante, no inflamable. Broncodilatador. Potente relajante uterino. Hipotensión terapéutica	No analgesia. Depresor miocárdico, bradicardizante, arritmias, hipotensión. Escalofríos postoperatorios. Hepatitis potencialmente fatales
Isoflurano	Potente, ajuste rápido de la profundidad de la anestesia. No irritante, no inflamable. Broncodilatador. Excelente relajante muscular. Ritmo cardíaco estable, mantiene el gasto cardíaco; compatible con adrenalina. De elección en neurocirugía (no provoca hipertensión intracraneal). No hepatotóxico	Hipotensión dosis dependiente. Frecuencia cardíaca algo elevada. Riesgo de hipoperfusión coronaria («robo coronario») en cardiopatía isquémica
Enflurano	Ajuste rápido y suave de la profundidad anestésica. Pocas arritmias y escalofríos, náuseas y vómitos postoperatorios	Depresión respiratoria y circulatoria en anestesia profunda. Convulsiones a dosis elevadas
Desflurano	Recuperación anestésica más rápida	Más irritante para las vías respiratorias
Sevoflurano	Potente, control excelente de la profundidad y recuperación anestésica. Es menos irritante, útil en pacientes con problemas de vías respiratorias altas. No incrementa la frecuencia cardíaca	Aumenta las concentraciones plasmáticas y urinarias de fluoruro

adversos durante el período de recuperación. Mantener al paciente en posición adecuada para prevenir la aspiración por si aparecen vómitos. Advertir al paciente que puede aparecer dolor e irritación de garganta como consecuencia de la intubación endotraqueal que se precisa para este tipo de anestesia. Hay que informarle de que después de la aplicación de anestésicos inhalatorios puede aparecer una disminución de la función intelectual durante 2-3 días después de la anestesia. Los cambios de humor pueden persistir hasta 6 días.

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS Y COADYUVANTES

Tiopental sódico

Mecanismo de acción y acciones farmacológicas. Barbitúrico de acción ultrarrápida y ultracorta (inicio en 40 s y duración de 30 min). Provoca varias acciones sobre el SNC, tales como depresión del sistema reticular activador ascendente e interferencia en la transmisión de impulsos desde el tálamo a la corteza cerebral como resultado de un desequilibrio entre los mecanismos centrales inhibitorio y excitatorio. No tiene acción analgésica, por tanto, si se aplica un estímulo doloroso, el enfermo protesta, acelera la respiración y contrae los músculos.

Farmacocinética (tabla 12-3).

Efectos adversos. En general, son frecuentes y moderadamente importantes, en relación con la prolongación

de la acción farmacológica y afectan principalmente al SNC y al aparato respiratorio. Más frecuentes (10-25%) son: *dolor en el lugar de la administración* debido a la irritación venosa, *depresión respiratoria*, incluyendo *apnea*, *espasmo bronquial y/o laríngeo*, *hipto*, *estornudos y tos*; la extravasación puede causar *necrosis tisular*. Ocasionalmente (1-9%) puede provocar: *hipotensión*, *depresión miocárdica*, *arritmia cardíaca*, *tromboflebitis*, *cefaleas*, *dolor en el punto de inyección*, así como en el postoperatorio *vómitos*, *somnolencia*, *confusión* y *amnesia*. Raramente (< 1%) y por inyección intraarterial accidental se produce *espasmo arterial grave*, *dolor* con sensación de quemazón e incluso puede producir *parálisis* y *gangrena*.

Interacciones farmacológicas. Inhibe el efecto de acetololol, aminofilina, calcitriol, metoprolol, minociclina, oxprenolol, propanolol y teofilina. Se potencia el efecto del tiopental por alcohol etílico y otros depresores del SNC (especialmente narcóticos y fenotiazinas), salicilatos, reserpina, sulfafurazol y probenecid. Puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas: aumento de transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, gamma-glutamilttransferasa y progesterona.

Aplicaciones terapéuticas y posología. Utilizado por vía intravenosa como inductor de la anestesia o para producir anestesia completa de corta duración (tabla 12-4).

Cuidados de enfermería. Es importante para la administración intravenosa que el fármaco sea reconstituido en una solución al 2-2,5% con agua estéril para inyección

TABLA 13-3. Parámetros farmacocinéticos de algunos anestésicos administrados por vía intravenosa

Fármaco	Metabolismo	Unión a proteínas plasmáticas (%)	Eliminación renal (%)	t _{1/2} de eliminación
Tiopental sódico	Hepático	80	1 (inalterada)	10-12 h (adultos); 6 h (niños)
Etomidato	Hepático	75	75	75 min
Ketamina	Hepático		Orina	2,2-3,5 h
Propofol	Hepático	97-99	88 (metabolitos)	Inicial (40 min) Final (1-3 días)

t_{1/2}: vida media.**TABLA 12-4.** Aplicaciones terapéuticas, posología, contraindicaciones y precauciones de algunos anestésicos administrados por vía intravenosa

Fármaco	Aplicaciones terapéuticas	Posología (i.v.)	Contraindicaciones/precauciones
Tiopental sódico	<i>Anestesia general</i> (inducción y mantenimiento) y <i>epilepsia</i> (estado epiléptico)	<i>Inducción</i> : 3,5 mg/kg <i>Epilepsia</i> : 75-125 mg	Alergia a barbitúricos, estado asmático y porfiria. En pacientes con alteraciones cardiovasculares graves, estados depresivos, hipotensión o <i>shock</i> , enfermedad de Addison, insuficiencia renal y/o hepática, mixedema, elevación de urea en sangre, anemia grave, hipertensión intracraneal grave, asma y miastenia graves
Etomidato	<i>Anestesia general</i> (inducción y mantenimiento)	<i>Inducción</i> : dosis efectiva 0,3 mg/kg, y si hay retorno conciencia, dosis complementaria de 0,3-0,2 mg/kg	Alergia al fármaco, inmunodepresión, sepsis, trasplante, pacientes con porfiria. Embarazo (puede atravesar la placenta), madres lactantes, niños menores de 10 años (uso no recomendado)
Ketamina	Anestesia para <i>intervenciones de diagnóstico y quirúrgicas</i> , <i>inducción a la anestesia</i> (anterior a otros anestésicos generales) y <i>complementaria a otros anestésicos</i> . Especialmente útil para inducciones i.m. en pacientes en los que el acceso i.v. no es posible (en niños)	<i>Inducción</i> : 1-2 mg/kg i.v. o 5-10 mg/kg i.m. <i>Mantenimiento</i> : mitad de la dosis de inducción. Posología variable dependiendo del tipo de intervención quirúrgica	Alergia a la ketamina, eclampsia, preeclampsia, hipertensión grave, insuficiencia cardíaca y/o coronaria desarrolladas, pacientes con historia de HTA y pacientes proclives a alucinaciones. Especial control a pacientes alcohólicos, insuficiencia cardíaca y/o coronaria, epilepsia; puede aumentar la presión intracraneal. Hay que tener en cuenta las reacciones psicológicas durante la recuperación
Propofol	<i>Anestesia general</i> (inducción y mantenimiento) y <i>sedación superficial</i> para intervenciones quirúrgicas y técnicas diagnósticas	<i>Inducción</i> : 40 mg cada 10 s hasta 15-25 mg/kg <i>Mantenimiento</i> : 4-12 mg/kg/h. En ancianos y en pacientes de riesgo, mitad de dosis	Alergia al propofol o alguno de sus componentes (huevo, aceite de soja, glicerol) embarazo, lactancia. Niños menores de 3 años (falta de experiencia clínica) y anestesia obstétrica (riesgo de depresión neonatal). Especial control en epilepsia, insuficiencia cardíaca, respiratoria, renal o hepática, así como en pacientes debilitados o hipovolémicos y alteraciones del metabolismo lipídico

HTA: hipertensión arterial; i.m.: vía intramuscular; i.v.: vía intravenosa.

(no deben usarse concentraciones < 2%, ya que provoca hemólisis), cloruro sódico al 0,9% o glucosa al 5%. Las concentraciones > 2,5% con cualquier diluyente son muy

dolorosas, provocando incluso necrosis en caso de extravasación, potenciándose además los efectos cardiodepresores. Es aconsejable la inyección lenta (30-60 s). Mucha

atención en no administrarlo por vía intraarterial (pH = 10,6) por alto riesgo de necrosis; en el caso de que se produzca la administración accidental por vía intraarterial, puede ser de ayuda para el tratamiento una heparinización y un bloqueo simpático regional. Una vez preparada la solución debería utilizarse rápidamente y siempre desecharla pasadas 24 h. Este fármaco debería ser administrado sólo por personas cualificadas en el uso de anestésicos por vía intravenosa. Mantener la permeabilidad de la vía respiratoria en todo momento. Es importante que la enfermera, sobre todo en pacientes con enfermedades cardiovasculares graves, compruebe frecuentemente los signos vitales por si aparecieran los efectos adversos de este fármaco (depresión respiratoria y cardiovascular), y también debe tener preparado el equipo necesario para realizar maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada. En el período postoperatorio se debe prevenir la aspiración por posibles vómitos.

Etomidato

Mecanismo de acción y acciones farmacológicas. Hipnótico sin acción analgésica utilizado por vía intravenosa como inductor de la anestesia con riesgo mínimo de provocar depresión respiratoria o efectos cardiovasculares, puede ser, por tanto, un fármaco de elección para la inducción en pacientes con afectación hemodinámica. Inicia su acción a los 60 s con una duración de 3-5 min.

Farmacocinética (v. tabla 12-3).

Efectos adversos. En un 10-25% de los casos, movimientos transitorios musculares esqueléticos (*mioclonía* y *miotonía*), y *dolor transitorio* en el punto de inyección intravenosa. En un 1-9% de los casos pueden aparecer *movimientos oculares* y *movimientos involuntarios*, *hiperventilación*, *depresión respiratoria*, *apnea* de corta duración (5-90 s con recuperación espontánea), *espasmo de laringe*, *hipo*, *ronquidos*, *hipotensión*, *taquicardia*, *bradicardia* y *otras arritmias cardíacas*, *náuseas* postoperatorias o *vómitos* después de la inducción de la anestesia. No debe utilizarse la perfusión intravenosa continua, ya que provoca insuficiencia suprarrenal aguda.

Interacciones farmacológicas. Su administración junto con verapamilo puede potenciar su efecto y toxicidad.

Aplicaciones terapéuticas y posología (v. tabla 12-4).

Cuidados de enfermería. Controlar signos vitales teniendo en cuenta la aparición de los efectos adversos de la medicación. Desechar el producto en el caso de que presente decoloración. Almacenar a temperatura ambiental.

Ketamina

Mecanismo de acción y acciones farmacológicas. Anestésico inyectable por vía intramuscular o intravenosa que produce *anestesia disociada* por acción directa en el córtex y sistema límbico caracterizada por catalepsia, amnesia y fuerte analgesia. No produce relajación muscular y per-

manecen los reflejos laríngeo-faríngeos. Su inicio de acción comienza a los 60 s, con una duración de 3-5 min. El paciente puede parecer despierto por el movimiento y porque los ojos permanecen abiertos.

Farmacocinética (v. tabla 12-3).

Efectos adversos. Un 10-25% de los casos presenta *reacciones psicológicas* (estados de somnolencia desagradables, vivencias imaginarias, alucinaciones y delirios de emergencia a veces acompañado por confusión, excitación y comportamiento irracional; la duración es de unas pocas horas, aunque puede recaer a las 24 h), *hipertensión*, *taquicardia* y *taquipnea*. Un 1-9% presenta *hipotensión*, *bradicardia*, *arritmia cardíaca*, *depresión respiratoria* o *apnea*, *laringoespasma*, *diplopía*, *nistagmo*, *anorexia*, *náuseas* y *vómitos* moderados, *erupción* y/o *eritema transitorio*. Menos de un 1% de los casos presenta *hipertensión ocular*, *hipertonía muscular* (movimientos tónicos y mioclonías parecidas a las convulsiones), *erupción exantemática* y *dolor en el punto de inyección*.

Interacciones farmacológicas. La administración concomitante de barbitúricos y ansiolíticos prolonga el tiempo de recuperación. Los relajantes musculares aumentan su toxicidad. Conjuntamente a hormonas tiroideas puede aumentar la presión arterial y la frecuencia cardíaca. El halotano puede producir hipotensión arterial y aumentar la toxicidad. La ketamina puede provocar aumento de las concentraciones de transaminasas, cortisol, creatinofosfocinasa y hormona luteinizante, y reducir las de testosterona.

Aplicaciones terapéuticas y posología (v. tabla 12-4).

Cuidados de enfermería. Recomendar al paciente no tomar nada por vía oral al menos durante 6 h antes de la anestesia. Advertirle de que posiblemente se le administre medicación previa a la anestesia, como anticolinérgicos (para la prevención de la hipersalivación), droperidol o diazepam (reduce la incidencia de reacciones en la recuperación). La administración de este fármaco por vía intravenosa se hará al menos en 60 s para prevenir la depresión respiratoria e hipotensión. No administrar barbitúricos y ketamina en la misma jeringa, ya que puede producirse precipitación. El color de la solución puede variar de incoloro a amarillento y oscurecerse por exposición de la luz, sin afectar a su efectividad. Se debe tener en cuenta que el 12% de los pacientes experimenta reacciones psicológicas graves (es menos frecuente cuando se administra por vía intramuscular). Durante la recuperación del paciente debe minimizarse su estimulación verbal, táctil y visual. Si el paciente se encuentra en el ámbito ambulatorio, debe permanecer bajo control hasta que la recuperación de la anestesia sea completa, y se le aconsejará que sea acompañado por un adulto y que no conduzca ni realice actividades que requieran especial control durante al menos 24 h o más después de la anestesia. Hay que tener en cuenta la aparición de otros efectos adversos, como la depresión respiratoria, que puede requerir incluso ventilación mecánica.

Propofol

Mecanismo de acción y acciones farmacológicas. Anestésico general inyectable de acción corta con un comienzo de acción rápido, de aproximadamente 30 s, y una recuperación anestésica rápida.

Farmacocinética (v. tabla 12-3).

Efectos adversos. Un 10-25% de los casos presenta náuseas; un 1-9% tos, hipo, hipotensión, bradicardia, movimientos involuntarios, cefaleas, mareos, temblores, vómitos, calambres abdominales, quemazón y dolor en el punto de inyección, y menos del 1% de los casos presenta taquicardia, extrasistolia, infarto de miocardio, bloqueo cardíaco, cambios electrocardiográficos, colapso circulatorio, obstrucción respiratoria de vías altas, espasmo bronquial, disnea, hipoventilación, taquipnea, hiperventilación, mioclonía, distonía, somnolencia, delirio, euforia, fatiga, depresión, sequedad de boca, hipersalivación, alteraciones del gusto, sofocos, urticaria, prurito, diplopía y tinnitus. También provoca alteraciones lipídicas.

Interacciones farmacológicas. El fentanilo puede provocar aumento de las concentraciones plasmáticas de propofol. La dosis requerida de propofol para la inducción debe ser reducida en pacientes bajo premedicación con narcóticos y combinaciones de opiáceos y sedantes, ya que éstos pueden aumentar su efecto y producir disminución de la presión arterial y el gasto cardíaco. Durante el mantenimiento de la anestesia o sedación, la dosis de propofol debe ser reducida en presencia de óxido nítrico u opiáceos. La administración conjunta con anestésicos inhalados (isoflurano, halotano y enflurano) se cree que puede aumentar los efectos cardiorrespiratorios, anestésicos y de sedación del propofol. La teofilina puede antagonizar sus efectos, requiriéndose un aumento de la dosis. Su uso con relajantes musculares puede provocar

reacciones anafilactoides, incluyendo broncoespasmo (atracurio) o potenciación del bloqueo neuromuscular (vecuronio).

Aplicaciones terapéuticas y posología (v. tabla 12-4).

Cuidados de enfermería. Se puede administrar en infusión sin diluir en jeringas de plástico o en frascos de vidrio para infusión. Cuando se emplee para mantener anestesia o sedación prolongada se recomienda utilizar siempre bombas de jeringas o volumétricas. Puede provocar dolor durante la administración intravenosa en casi el 50-75% de los pacientes; para reducir el dolor local se aconseja utilizar venas gruesas del antebrazo y de la fosa antecubital, así como la administración previa de opiáceos o la adición de lidocaína al 0,1 % a la emulsión. Este fármaco se debe manejar con estrictas normas de asepsia, ya que es un vehículo capaz de soportar un crecimiento rápido de bacterias; por lo tanto, hay que desechar el producto no usado si no se administra después de 6 h tras su apertura para prevenir la contaminación bacteriana inadvertida. El propofol se presenta en una emulsión lipídica de coloración blanquecina; no se debe administrar si hay evidencia de separación de las fases de emulsión o si el producto presenta decoloración. Hay que tener en cuenta que la orina del paciente puede teñirse de color verdoso. La suspensión brusca de la infusión puede provocar un rápido despertar del paciente asociado a ansiedad, agitación y desadaptación a la ventilación mecánica, provocando dificultades para retirar el respirador. Almacenar protegido de la luz y a temperatura ambiente. En caso de utilizarse en anestesia ambulatoria, el paciente debe permanecer bajo control y preferiblemente monitorizado hasta que la recuperación de la anestesia sea completa, y se le aconsejará que sea acompañado por un adulto y que no conduzca ni realice actividades que requieran especial control.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- La administración de los anestésicos generales (tanto los inhalados como los intravenosos) la realizan los especialistas en anestesia; no obstante, el anestesiólogo puede requerir la ayuda de la enfermera, por lo que es necesario que ésta tenga en cuenta las interacciones, vías de administración y efectos adversos para proporcionar un cuidado eficaz al paciente, tanto en el momento de la anestesia como en la fase de recuperación.
- La anestesia general crea mucha ansiedad al paciente y a la familia. Es necesario, por parte de enfermería, informar adecuadamente a ambos sobre los efectos de la anestesia (dolor de garganta por la intubación, vómitos, escalofríos) y los cuidados postanestésicos que recibirá (monitorización, control de los signos vitales).
- Tras la aplicación de cualquier anestésico general, el personal de enfermería debe estar atento a la aparición de efectos adversos (aunque infrecuente, uno de los más indeseados es la hipertermia maligna), por lo que hay que controlar frecuentemente los signos vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno) y tener preparados las medidas y materiales de reanimación cardiopulmonar.
- En caso de anestesia ambulatoria, advertir al paciente de que venga acompañado por un adulto y no realice actividades que requieran especial atención, como conducir o manejar maquinaria peligrosa.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Baden JM, Rice SA. Metabolism and toxicity of inhaled anesthetics. En: Miller RD, editor. Anestesia. 5.ª ed. Filadelfia: Churchill Livingstone; 2000. p. 147-73.
- Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editores. Clinical Anesthesia. 4.ª ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2001.
- Base de datos del Medicamento y Parafarmacia [BOT tradicional en CD ROM]. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Versión 2005. 9.ª ed. Madrid: CGCOF; 2005.
- Cullen DJ, Bigatello LM, DeMonaco HJ. Anesthetic pharmacology and critical care. En: Chernow B, editor. The pharmacologic

- approach to the critically ill patient. 3.ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. p. 291-308.
- Greig JL. Cuidados intraoperatorios. En: Long BC, Phipps WJ, editores. Enfermería profesional. 2.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España; 1992. p. 376-89.
- Hurford WE, Bailin MT, Davison JK, Haspel KL, Rosow C, Vassallo SA. Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital. 6.ª ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2002.
- Isoflurane: Drug information. Disponible en: <http://www.utdol.com.htm>
- Langlecy MS, Heel RC. Propofol: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. *Drugs*. 1998;35:334-72.



CASOS CLÍNICOS

- 22.** Un varón de 17 años de edad y 50 kg de peso ingresa en la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de traumatismo torácico cerrado. Destaca fractura de parrilla costal izquierda como consecuencia de un accidente de moto. Ante la inestabilidad respiratoria que presenta, se procederá a la intubación orotraqueal para someterlo a ventilación mecánica. En el momento en el que se va a proceder a la intubación el paciente presenta hipotensión y bradicardia. El fármaco que se va a utilizar para realizar la intubación va a ser el etiomidato, ¿por qué? La ampolla de etiomidato que vamos a utilizar contiene 20 mg en 10 ml, para la inducción se van a utilizar 0,3 m/kg. ¿Cuántos ml de la jeringa de 10 ml tendremos que administrar?
- 23.** En el caso anterior, después de la intubación orotraqueal se va a proceder a la ventilación mecánica, por lo que se va a mantener al paciente sedado con propofol. ¿Qué consideraciones y cuidados debe tener el personal de enfermería que le atiende?
- 24.** Un paciente de 63 años de edad, con antecedentes personales de diabetes, dislipemia e infarto de miocardio hace 8 años y diagnóstico de aneurisma de aorta abdominal, se somete a una intervención quirúrgica para la colocación de una prótesis aortofemoral. Durante la anestesia general experimenta varios episodios de hipotensión y taquicardia sinusal, que ceden reduciendo la concentración inhalada de isoflurano. En la sala de recuperación postanestésica el paciente refiere a la enfermera que le duele el pecho. ¿Qué consideraciones y actitud debe tener la enfermera que le atiende?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

- 67.** ¿Cuál de los siguientes fármacos se administra en forma de líquido volátil halogenado?
- Dietil-éter.
 - Etileno.
 - Etiomidato.
 - Isoflurano.
 - Óxido nitroso.
- 68.** Entre los siguientes efectos adversos de los anestésicos inhalados, *no* se encuentra:
- Tos.
 - Disminución de secreciones.
 - Náuseas y vómitos.
 - Hipertermia maligna.
 - Arritmias.
- 69.** Con respecto al óxido nitroso, no es cierto que:
- Al ser un anestésico débil, habitualmente se administra de forma coadyudante junto a una sustancia halogenada.
 - Puede producir hipoxemia postoperatoria si no se administra oxígeno suplementario.

- c) No debería utilizarse si se sospecha neumotórax o neumoencéfalo.
- d) Se metaboliza fundamentalmente en el hígado y en menor proporción se elimina por el pulmón.
- e) Posee gran efecto analgésico, pero no relajante muscular.

70. ¿Qué fármacos de los mencionados se puede administrar por vía intramuscular e intravenosa?

- a) Oxido nitroso.
- b) Propofol.
- c) Etomidato.
- d) Ketamina.
- e) Tiopental sódico.

71. ¿Cuál de estas afirmaciones sobre los anestésicos generales intravenosos no es correcta?

- a) El etomidato no se debe de emplear en pacientes con alteraciones hemodinámicas porque tiene muchos efectos cardiovasculares.
- b) En la administración de un anestésico intravenoso la enfermera debe de vigilar que la vía respiratoria esté permeable.
- c) El propofol no debe de administrarse en caso de alergia al huevo o al aceite de soja.
- d) La enfermera deberá aconsejar al paciente que vaya a ser sometido a una anestesia general de forma ambulatoria que vaya acompañado por un adulto y que no conduzca ni realice actividades que requieran especial control.
- e) No administrar barbitúricos y ketamina en la misma jeringa debido a que precipitan.

72. En cuanto a la administración del tiopental, el personal de enfermería deberá tener las siguientes consideraciones. Señala la correcta:

- a) Será reconstruido en soluciones al 2-2,5% con agua estéril para inyección, cloruro sódico al 0,9% o glucosa al 5%.
- b) Las concentraciones mayores del 2,5% con cualquier diluyente son muy dolorosas y en caso de extravasación pueden provocar necrosis.
- c) Una vez preparada la solución, deberá utilizarse inmediatamente y siempre desecharla pasadas 24 h.
- d) Deberá mantener la vía respiratoria permeable en todo momento.
- e) Todas las opciones son correctas.

13

ANALGÉSICOS OPIÁCEOS

F. Abad Massanet

OBJETIVOS

- Describir el mecanismo de acción de la morfina.
- Conocer las distintas vías de administración y dosificación habitual.
- Expresar los fundamentos del tratamiento analgésico individualizado.
- Reseñar los conceptos de tolerancia, dependencia física y adicción.
- Reconocer los efectos adversos y establecer pautas para su prevención y control.

INTRODUCCIÓN

Lo que se percibe como dolor es habitualmente el resultado de la estimulación de nociceptores o receptores para el dolor. En ciertas situaciones, sin embargo, se produce dolor sin activación de estos nociceptores, por lesiones en el sistema nervioso central (SNC) o periférico.

En las astas dorsales de la médula espinal y en el núcleo sensitivo del trigémino, las fibras primarias procedentes de la periferia transmiten el impulso nervioso generado por la estimulación de los nociceptores a neuronas secundarias que son el origen de vías ascendentes. También se establecen conexiones con neuronas del sistema vegetativo y con motoneuronas. El asta dorsal medular y el núcleo sensitivo del trigémino no representan únicamente una estación de relevo para las señales dolorosas, sino que también tienen lugar a esos niveles procesos de integración de la información y de magnificación o de inhibición de la señal dolorosa.

CLASIFICACIÓN

Los opioides constituyen un grupo de fármacos, conocidos anteriormente como narcóticos, que incluye sustancias naturales denominadas opiáceos, entre las que se encuentran la morfina y la codeína, así como fármacos sintéticos y semisintéticos cuyas acciones son básicamente similares a las de la morfina, el más representativo de este grupo. Atendiendo a la clasificación de la escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud para el tratamiento del dolor de origen neoplásico, los opioides se clasifican en:

Opioides menores

Para dolor de intensidad moderada: codeína, dihidrocodeína, dextropropoxifeno y tramadol.

Opioides mayores

Para el dolor intenso: buprenorfina, fentanilo, metadona, morfina, pentazocina y petidina.

MORFINA

Mecanismo de acción

La morfina y los demás opioides ejercen sus efectos al unirse a receptores específicos localizados en las membranas celulares de distintos órganos y tejidos. Los ligandos naturales de estos receptores opiáceos son sustancias presentes de modo fisiológico en el organismo, y que se denominan opioides endógenos (encefalinas, endorfinas y dinorfinas). Estas sustancias tienen como una de sus principales funciones la modulación de la percepción dolorosa.

Las acciones analgésicas de la morfina se deben a la unión con receptores opiáceos localizados en el SNC, aunque también es posible obtener un efecto analgésico por actividad sobre receptores en nervios periféricos.

En las astas dorsales de la médula espinal se expresa una abundante concentración de receptores opioides. La unión de la morfina a estos receptores reduce la transmisión de la información dolorosa hacia estructuras superiores del SNC.

A nivel supraespinal, en el tronco cerebral, la morfina produce una activación de vías nerviosas descendentes de carácter inhibitorio, que parten de áreas ricas en receptores opioides, como la sustancia gris periacueductal, lo que reduce también la transmisión ascendente de la información dolorosa que llega hasta las astas dorsales de la médula espinal.

Acciones farmacológicas

Se distinguen cuatro tipos de receptores para opiáceos, que se designan con las letras micra (μ), delta (δ), kappa (κ) y ORL1. En la práctica, sólo los tres primeros son de interés. Cada uno de ellos expresa un patrón de efectos al producirse la interacción con el fármaco opioide. La morfina interacciona preferentemente con el receptor μ , y en menor medida con los receptores δ y κ , y es el prototipo de agonista opiáceo.

Acciones sobre el SNC. Analgesia (aunque la causa del dolor no se modifica, se reducen marcadamente su intensidad y su componente afectivo, todo ello sin alterar otras modalidades sensitivas), depresión respiratoria (se debe a una acción directa sobre los centros respiratorios del tronco cerebral). Con una dosificación correcta, el riesgo de depresión respiratoria es bajo. Además, en el paciente con dolor, éste actúa como antídoto de los efectos depresores centrales de la morfina. El cuadro de depresión respiratoria se caracteriza por una reducción del volumen corriente, con respiración lenta o irregular. La sensibilidad al CO_2 disminuye y se produce retención de CO_2 , que actúa como vasodilatador cerebral e incrementa la presión intracraneal. La sensibilidad del centro respiratorio al estímulo de la hipoxemia se mantiene, por lo que la administración extemporánea de oxígeno puede conducir a la parada respiratoria. La naloxona antago-

niza rápidamente la depresión respiratoria. Otra acción es antitusígena (por una acción inhibitoria directa sobre el centro de la tos), efectos sobre la conducta, puede producir euforia, o por el contrario sedación, bradipsiquia y embotamiento, que suelen desaparecer en el plazo de una semana por el desarrollo de tolerancia. En presencia de un trastorno de la conducta o sedación excesivos se debe valorar al paciente para descartar el desarrollo de una complicación (uremia, hipercalcemia, metástasis cerebrales), e investigar la posibilidad de una interacción farmacológica con otros fármacos de acción depresora central. Provoca náuseas y vómitos, cuyo origen puede ser múltiple: estimulación del centro del vómito, aparición de hipotensión ortoestática y probablemente también aumento de la sensibilidad vestibular. Son más frecuentes al inicio del tratamiento, y ceden en 3 a 5 días. Si son muy intensos pueden tratarse con metoclopramida, domperidona o haloperidol. Otras acciones son: miosis, por estimulación del núcleo de Eddinger-Westphal, tolerancia y dependencia física; *tolerancia* es el término que se aplica para referirse al fenómeno por el cual un organismo es menos susceptible al efecto de un fármaco como consecuencia de una previa exposición a éste. La tolerancia a fármacos, que no es una propiedad exclusiva de los opioides, puede adoptar distintas formas, aguda o crónica, según que aparezca tras una o pocas dosis del fármaco en un corto período o tras la administración prolongada, respectivamente. La *tolerancia cruzada* describe la observación de que la tolerancia a un fármaco confiere tolerancia a otro. El primer signo de tolerancia a la morfina es un acortamiento consistente de la duración del efecto analgésico. En estas circunstancias se requiere una evaluación clínica del paciente para establecer si se trata del auténtico fenómeno farmacológico de la tolerancia o si la pérdida de la efectividad del fármaco se debe al desarrollo de una complicación o a la progresión de la enfermedad. La tolerancia se desarrolla tanto para el efecto analgésico como para los efectos respiratorio, sedante y otros, salvo prácticamente para el estreñimiento y la miosis. El desarrollo de tolerancia no debe representar un obstáculo para el tratamiento del dolor, de modo que el paciente debe recibir la dosis que le permita obtener una adecuada analgesia sin notables efectos adversos. La dependencia física se expresa como síndrome de abstinencia cuando se detiene un tratamiento con opioides de forma drástica o cuando se administra un antagonista opioide. Tanto la tolerancia como la dependencia física son procesos farmacológicos previsibles ante la administración repetida de morfina, que no deben suponer un impedimento para el adecuado tratamiento del paciente, y son claramente diferentes de la adicción. La adicción se refiere a un patrón de uso del fármaco caracterizado por un continuo deseo de estar bajo sus efectos, acompañado de una conducta compulsiva de búsqueda y una abrumadora preocupación por su obtención y disfrute.

Acciones cardiovasculares. Los efectos son escasos en el paciente que permanece en decúbito, pero puede apa-

recer hipotensión ortostática con la bipedestación al disminuir la actividad refleja de los barorreceptores. No deprime la contractilidad cardíaca, pero puede inducir bradicardia, que puede controlarse con atropina. La administración excesivamente rápida de morfina intravenosa deprime el centro vasomotor originando *shock* o parada cardíaca.

Acciones sobre la fibra muscular lisa. La morfina aumenta el tono de la fibra muscular lisa, tanto en el aparato digestivo como en el sistema urinario. Como consecuencia, se reduce la motilidad gastrointestinal y aparecen retardo en el vaciamiento gástrico y estreñimiento. También se incrementa el tono en el árbol biliar y en el esfínter de Oddi. En el sistema urinario el aumento de tono muscular del detrusor y del esfínter vesical induce la necesidad urgente de evacuación vesical, pero con dificultad para la micción.

Efectos dependientes de la liberación de histamina. Aparecen broncoconstricción y síntomas y signos cutáneos, como enrojecimiento generalizado, prurito y sudoración, similares a los de una reacción alérgica.

Efectos sobre el sistema endocrino. Aumento de las concentraciones plasmáticas de hormona antidiurética, hormona adrenocorticotropa (ACTH), hormona del crecimiento y prolactina, y disminución de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y de las hormonas gonadotrópicas (FSH y LH).

Farmacocinética

La absorción es variable desde el tubo digestivo. En las preparaciones de morfina de liberación inmediata, el inicio de la analgesia ocurre en 15-30 min y el pico máximo de analgesia ocurre entre 30 y 60 min. En las preparaciones de liberación sostenida, el pico máximo se presenta entre 2 y 4 h. La biodisponibilidad por vía oral oscila entre el 15 y el 60%, dependiente de primer paso hepático. Se distribuye ampliamente por el organismo. La fijación a proteínas es del 35% y cruza fácilmente la barrera placentaria. Se metaboliza principalmente en el hígado, mediante glucuronización, con importante efecto de primer paso y se elimina por la orina y la bilis. La vida media de eliminación es de 2,5 a 3,5 h, tanto en las formas de liberación inmediata como sostenida. La duración total de la acción es de 4 h, aproximadamente, en la morfina de liberación inmediata, y de 8-12 h en la morfina de liberación sostenida. Se produce eliminación significativa en leche materna.

La morfina puede administrarse de distintas formas:

Oral (sulfato de morfina). Los preparados de liberación inmediata (comprimidos de 10 y 20 mg) se administran cada 4 h. La dosificación debe ser individualizada, incrementándose hasta lograr el alivio del dolor. La dosis inicial suele oscilar entre 30 y 60 mg/día. Los comprimidos de liberación sostenida permiten espaciar las dosis a intervalos de 12 h. Éstos no se deben masticar ni macha-

car. Existen presentaciones de 5, 10, 15, 30, 60, 100 y 200 mg.

Intravenosa (cloruro mórfico, para administración mediante infusión intermitente o continua). Para uso en situaciones de urgencia es la vía más útil. La dosis de ataque es de 0,1 mg/kg por vía intravenosa lenta. Si a los 15 min no se ha obtenido el efecto analgésico se repite una dosis de 2 mg, y posteriormente 2 mg cada 15 min hasta una dosis total inicial de 0,15 mg/kg. La duración del efecto es de 4 h, por lo que en administración intermitente se repite la dosis efectiva cada 4 h.

La perfusión intravenosa continua de morfina está indicada en aquellos pacientes en los que se considera que la vía oral es inefectiva o inadecuada, o cuando las inyecciones intramusculares son muy dolorosas, insuficientes o están contraindicadas por la presencia concomitante de trastornos de la coagulación. La dosis inicial oscila entre 2 y 10 mg/h, y se adaptará a la respuesta del paciente, según la prescripción médica, y bajo un estrecho control de las constantes vitales. El cloruro mórfico es compatible con cualquiera de las soluciones salinas o glucosiladas.

Intramuscular (absorción dependiente del grado de perfusión tisular). La dosis habitual es de 10 mg cada 4 h. El comienzo de la acción ocurre entre 15 y 20 min, el efecto máximo entre 30 y 60 min, y la duración del efecto es de 3 a 5 h.

Rectal (no comercializada). Se prepara por el farmacéutico, y debe administrarse cada 4 h, con dosis similares a las correspondientes a la administración por vía oral.

Subcutánea. Si existe buena perfusión cutánea y no hay edema local, es de gran utilidad en el tratamiento del dolor agudo. En caso contrario, su absorción es errática. La administración crónica, en infusión continua o intermitente cada 4 h, se emplea en pacientes en los que la administración oral esté contraindicada por riesgo de aspiración o imposibilitada por vómitos incoercibles, disfagia grave o dificultad para la deglución. Se pueden obtener concentraciones de fármaco en plasma comparables a las de la vía intravenosa. La aguja se tolera unos 7 días, y se preconiza el uso de una bomba de perfusión externa.

Espinal (intratecal y epidural). La administración intrarraquídea tiene como objeto la actuación selectiva de la morfina sobre un segmento de la médula espinal relacionado con la región corporal donde se origina el dolor, con lo que se logra un efectivo control con una menor dosis, y mayor duración de la analgesia, evitando los efectos que dependen de la actuación sistémica del fármaco. Otra ventaja significativa es que la inducción de tolerancia es muy lenta. En algunos pacientes una porción variable de la dosis puede alcanzar, a través del líquido cefalorraquídeo, el centro respiratorio, deprimiéndolo. Se puede producir estreñimiento o retención urinaria, por la acción espinal. También pueden aparecer prurito, náuseas y vómi-

tos, cefalea pospunción e infecciones (meningitis). Si se prevé la administración crónica por esta vía, es preciso comprobar la respuesta analgésica antes de la fijación definitiva del catéter. En cualquier caso, por esta vía sólo puede administrarse morfina sin conservantes.

Intraventricular. Mediante un catéter directamente al interior de los ventrículos cerebrales.

Efectos adversos

Suponen la expresión exagerada de los efectos farmacológicos: *depresión respiratoria, disminución del nivel de conciencia, confusión mental, bradipsiquia, estreñimiento, náuseas y vómitos, miosis, retención urinaria, prurito, aumento de la presión intracraneal e hipotensión postural, tolerancia y dependencia.*

La dependencia física se expresa como síndrome de abstinencia al suspender de forma brusca el tratamiento o administrar un antagonista. En el primero de estos casos los síntomas se presentan en 24-72 h, de modo subagudo, y se resuelven de forma espontánea en una semana, cursando inicialmente con bostezos, lagrimeo, rinorrea, midriasis y sudoración, a los que se añaden más tarde agitación, irritabilidad, temblores, náuseas y vómitos, diarrea, escalofríos, espasmos musculares y dolor lumbar. Cuando el desencadenante es la administración de un antagonista, el cuadro tiene carácter agudo y adquiere gran intensidad.

La depresión respiratoria y central son los efectos más graves de la sobredosificación. Su incidencia es mayor cuando se usa la vía intravenosa.

Como antagonista específico se dispone de naloxona, que se administra por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular a la dosis de 0,4 a 2 mg disueltos en 10 ml de suero salino, repetidas cada 2-3 min. El efecto aparece en pocos minutos, de modo que si con una dosis total de 10 mg no se obtiene respuesta, debe cuestionarse que el cuadro se deba a una sobredosificación opioide. En niños la dosis es de 0,01 mg/kg por vía intravenosa. La duración de acción es aproximadamente de 45 min, por lo que en muchos casos, y para evitar la reaparición de la depresión respiratoria, se precisa repetir las dosis de naloxona o administrarla en infusión continua. Antagoniza también el efecto analgésico, por lo que puede aparecer dolor intenso en el paciente previamente controlado. En pacientes en tratamiento con fármacos cardiotoxicos puede provocar problemas cardiovasculares graves.

Las contraindicaciones se producen en casos de hipersensibilidad al fármaco, asma bronquial aguda, obstrucción de las vías respiratorias altas, insuficiencia respiratoria aguda, alcoholismo agudo, abdomen agudo, traumatismo craneal e hipertensión intracraneal.

Por otra parte, su empleo debe ser cuidadosamente evaluado y deben extremarse las precauciones en ancianos, niños y pacientes debilitados, durante el embarazo y la lactancia, en pacientes con antecedentes de convulsiones, enfermedad pulmonar, hiperplasia prostática o es-

tenosis ureteral, insuficiencia hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison e hipovolemia.

Interacciones farmacológicas. Se producen con: *a)* depresores del SNC (alcohol, otros opioides, anestésicos generales, antihistamínicos, barbitúricos, benzodiazepinas, inhibidores de la monoaminoxidasa, relajantes musculares, sedantes-hipnóticos, fenotiacinas, antidepressivos tricíclicos), que potencian la depresión respiratoria, incrementan la sedación y favorecen la hipotensión; *b)* cimetidina, que incrementa la depresión respiratoria y central, y da lugar a confusión, desorientación, apnea o convulsiones; *c)* anestésicos generales, que provocan depresión central intensa, y *d)* fármacos que se metabolizan intensamente en el hígado (digitoxina, rifampicina, fenitoína), que pueden interferir la metabolización de la morfina e incrementar sus efectos.

Aplicaciones terapéuticas

La morfina se emplea en el *tratamiento del dolor agudo o crónico de gran intensidad*, y es especialmente útil *en el dolor nocigénico*, o por activación de nociceptores. En el dolor denominado neuropático, por lesiones en el SNC o periférico, es mucho menos eficaz.

La concentración que alcanza el opioide en el plasma y en el SNC determina en gran manera su efecto analgésico final. Sin embargo, existe una amplia variabilidad entre individuos en las concentraciones plasmáticas mínimas necesarias para el control del dolor. Cuando se alcanza este nivel, pequeñas variaciones en las concentraciones ocasionan efectos analgésicos marcados. Por encima de un determinado nivel aparecen efectos adversos intolerables. Este rango de concentraciones en plasma donde se obtiene analgesia con efectos adversos escasos es la llamada ventana terapéutica de los opioides, que es específica de cada paciente. Por tanto, una vez alcanzado el efecto analgésico, se deben mantener concentraciones plasmáticas lo más estable posibles a lo largo del período entre dosis sucesivas, evitando los picos de concentración que conducen a la presencia de efectos indeseables y los valles o reducciones de los niveles donde reaparece el dolor. En consecuencia, la administración intermitente de morfina en un paciente con dolor crónico debe ajustarse de forma individualizada para mantener una analgesia estable. Las pautas de dosificación a demanda del paciente, cuando ya éste aqueja dolor intenso, no son recomendables, sino que debe seguirse un horario y dosis apropiadas de fármaco de modo que prevenga la reaparición del dolor. Las dosis para prevenir el dolor serán siempre más bajas que las necesarias para su control una vez se manifiesta.

La dosis adecuada a cada paciente se obtiene a través de un incremento escalonado de la dosis y de la evaluación continua del nivel de analgesia obtenido y de la presencia e intensidad de los efectos adversos. En un porcentaje de pacientes, que oscila entre el 10 y el 30%, la aparición de efectos adversos intolerables tiene lugar antes

de la obtención de una adecuada analgesia. Estos pacientes deben ser evaluados clínicamente para determinar la causa de esta escasa respuesta al tratamiento (enfermedades asociadas, complicaciones de la enfermedad tumoral). Posteriormente deben intentarse medidas farmacológicas o no farmacológicas para un mejor control del dolor. Entre ellas se incluye la sustitución de un opioide por otro, con el objetivo de lograr una mejor relación entre analgesia y efectos adversos. Este proceso de sustitución de opioides se conoce como rotación, y se basa en la observación de que la respuesta individual de los pacientes a uno u otro opioide varía marcadamente, pudiendo obtenerse una mejor analgesia y menores efectos adversos al realizar la sustitución de uno por otro. Aunque en los procesos de rotación se emplean tablas de dosis equianalgésicas entre los distintos fármacos, es necesario extremar la vigilancia sobre los efectos secundarios y la analgesia obtenida hasta lograr el máximo beneficio para el paciente.

La analgesia controlada por el paciente (PCA, *Patient Controlled Analgesia*) es una técnica que consiste en la autoadministración de analgésicos mediante una bomba de infusión que puede ser activada por el paciente, pero cuyos parámetros, en lo referente a dosis e intervalos, están previamente programados para evitar la sobredosificación. Se usa habitualmente para administración intravenosa, permitiendo alcanzar concentraciones plasmáticas muy estables dentro de la ventana terapéutica, y adaptadas a las necesidades de cada individuo. También puede utilizarse en las vías subcutánea y epidural.

Si la situación clínica del paciente exige un cambio de la administración de morfina por vía oral a la rectal no es necesario modificar la dosis, pero si el cambio es de la vía oral a la subcutánea, la dosis se reducirá a la mitad, y se reducirá a un tercio si se cambia de la vía oral a la intravenosa.

Cuidados especiales para enfermería

La administración debe hacerse con estrecha vigilancia. Se dispondrá de equipamiento para lavado gástrico, reanimación cardiopulmonar, y del antagonista naloxona para contrarrestar una hipotética sobredosis.

La administración parenteral produce mejor analgesia que la oral. La administración intravenosa debe realizarse de un modo lento, preferentemente en solución. La administración intravenosa rápida aumenta la incidencia de efectos adversos. La administración intramuscular o subcutánea induce irritación local e induración, por lo que se debe establecer una rotación de los puntos de inyección.

La administración intermitente del fármaco, en cualquiera de sus modalidades, debe realizarse a horas fijas, evitando pautas «a demanda» o «si hay dolor».

La aparición de dolor antes de la siguiente dosis, fenómeno conocido como dolor irruptivo, que puede ser espontáneo, incidental (desencadenado por una actividad) o expresarse al final del período entre dosis, debe regis-

trarse siempre, y tratarse siguiendo pautas previamente establecidas.

La duración de la depresión respiratoria puede ser superior a la del efecto analgésico. En pacientes sometidos a tratamiento prolongado se debe evaluar la frecuencia respiratoria antes de cada administración, y vigilar signos como bradipnea o agitación, esta última como indicador de hipoxemia.

La hipotensión ortostática es relativamente frecuente en el paciente ambulatorio: mantener al paciente sentado o acostado si expresa mareo o debilidad y educarle para prevenir estos episodios.

Si el paciente refiere malestar epigástrico con la toma del medicamento, éste puede administrarse con alimentos, asumiendo que tanto la absorción como el inicio del efecto analgésico se retrasan.

Los pacientes que reciben morfina en el postoperatorio deben seguir actividades para prevenir atelectasias y otras complicaciones respiratorias, forzando la tos, respirando profundamente y realizando cambios posturales.

Debe prevenirse el estreñimiento, frente al cual prácticamente no se desarrolla tolerancia, mediante las apropiadas medidas dietéticas o con la administración de laxantes.

Explicar al paciente ambulatorio y a sus familiares los efectos adversos habituales, la importancia de mantener las dosis e intervalos prefijados, y la necesidad de comunicar la aparición de efectos adversos o de una disminución del efecto del medicamento. Debe instruirse al paciente ambulatorio del riesgo que supone la disminución de la rapidez mental inducida por el fármaco frente a situaciones como la conducción de automóviles u otras actividades, y la posibilidad de interacciones con el alcohol y otros fármacos.

Explora las barreras que dificultan el control del dolor: en el propio paciente y en la familia.

OTROS OPIOIDES

Codeína

Es un agonista opiáceo de 10 a 15 veces menos potente que la morfina, se usa en dolor de ligera a moderada intensidad. Las dosis son de 30 a 45 mg cada 4-6 h, por vía oral. Igualmente puede emplearse por vía rectal. También es útil como antitusígeno y antidiarreico.

Dihidrocodeína

Su presentación para liberación retardada puede administrarse en dosis de 60 mg cada 12 h. Posee efectos similares a los de la codeína.

Dextropropoxifeno

Es un opioide débil, y su uso prolongado puede provocar dependencia física. Su empleo se debe realizar con las mismas precauciones que con otros opioides. La so-

breddosis, o la interacción con alcohol puede inducir depresión respiratoria.

Tramadol

Sin relación química con los opioides, pero puede unirse a los receptores μ opiáceos, actuando como agonista puro. También tiene efectos analgésicos a través de otros mecanismos. Presenta buena absorción oral. Se dispone de presentaciones en gotas, solución, cápsulas y comprimidos.

Su semivida es de 6 h, pero se dispone de presentaciones de liberación prolongada, que permiten dosificación cada 12 h. El efecto depresor de la respiración es menor que con otros agonistas puros. Además, induce tolerancia de modo menos intenso y desarrollo más lento. Como efectos adversos puede causar mareo, cefalea, somnolencia y convulsiones.

Petidina (meperidina)

Su potencia es similar a la de la morfina. No debe administrarse por vía intravenosa debido al riesgo de grave hipotensión.

No provoca miosis, por su efecto anticolinérgico. Puede provocar midriasis y tiene un riesgo elevado de toxicidad en pacientes con insuficiencia hepática y está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, donde se acumula el metabolito normeperidina, que tiene importantes acciones convulsivantes.

Como efectos secundarios más comunes: vértigo, náuseas, vómitos e hipotensión.

Se utiliza preferentemente en analgesia obstétrica debido a su escaso paso placentario, y también en el dolor agudo intenso. No es adecuada para uso crónico debido al desarrollo rápido de tolerancia y adicción.

Buprenorfina

Se clasifica como *agonista parcial*. Interacciona con receptores opioides de tipo μ , pero con menor eficacia en la obtención de analgesia que la morfina. Actúa como analgésico cuando se administra solo, pero antagoniza el efecto de un agonista puro si se administran ambos, ya que su afinidad por el receptor opiáceo es mayor. Provoca un moderado síndrome de abstinencia en pacientes que previamente han recibido tratamiento con opioides o en consumidores de estas sustancias. Presenta un techo analgésico: a partir de un nivel de dosis, nuevos incrementos de ésta no aumentan la analgesia. La depresión respiratoria inducida por buprenorfina presenta un «efecto techo», pero no responde completamente a la naloxona debido a la alta afinidad por el receptor μ de este opioide.

La presentación en comprimidos es sólo para vía sublingual, y no se dispone de preparados para ser ingeridos. Si se ingiere se metaboliza de modo tan completo que no tiene efecto analgésico.

Existe una presentación para administración transdérmica, como parches. Se dispone de presentaciones que liberan 35, 52,5 y 70 $\mu\text{g/h}$, lo que permite individualizar las dosis. Los parches disponen de una matriz de polímero que contiene la buprenorfina, lo que evita sobredosificaciones accidentales por deterioro del parche. Su aplicación sobre la piel requiere considerar los mismos factores que se citan en los parches de fentanilo, para evitar una absorción irregular. El efecto analgésico comienza a ser clínicamente evidente entre 11 y 21 h tras la primera aplicación. Para mantener la analgesia, el parche debe ser sustituido cada 72 h. Tras la retirada del tratamiento, el efecto persiste unas 24 h.

Se fija en alta proporción a las proteínas plasmáticas, pudiendo desplazar a fármacos como los anticoagulantes orales y antidiabéticos orales, produciendo una interacción con potenciación del efecto opioide.

La administración crónica puede producir tolerancia, pero la intensidad de la dependencia física es menor que con otros fármacos.

No provoca efectos psicotomiméticos, sus efectos cardiovasculares son mínimos, y no provoca estreñimiento, pero puede provocar náuseas de gran intensidad.

Pentazocina

Es un agonista-antagonista opioide, actúa como analgésico cuando se administra en solitario, por acción sobre el receptor κ . Puede provocar un síndrome de abstinencia en pacientes previamente tratados con opioides, debido a que antagoniza el efecto de otro agonista sobre el receptor μ si se administran conjuntamente.

Tiene menor potencia analgésica que la morfina (2 a 3 veces menos potente), y tiene umbral analgésico (por encima de una determinada dosis el efecto analgésico no aumenta).

Puede incrementar la presión arterial y la frecuencia cardíaca, por lo que no se aconseja su uso en presencia de hipertensión arterial o cardiopatía isquémica.

Como efectos adversos especiales destacan agitación y cuadros psicotomiméticos a dosis altas.

Metadona

Con potencia analgésica y acciones muy similares a las de la morfina. Produce dependencia, pero se utiliza en programas de control de la adicción a opiáceos, por su acción prolongada y su mayor facilidad para realizar una posterior reducción programada de dosis.

Tiene una prolongada semivida, de mayor duración que el efecto analgésico, con tendencia a la acumulación en dosis repetidas, en especial en pacientes ancianos.

Diamorfina (heroína)

De dos a diez veces más potente que la morfina, con menos capacidad inductora del vómito y de hipotensión. No se utiliza con fines terapéuticos.

Fentanilo

Se emplea frecuentemente, por vía intravenosa, en los períodos preoperatorio e intraoperatorio. Se aplica en asociación con anestésicos inhalados, para inhibir la excitabilidad refleja y las reacciones neurovegetativas inducidas por el dolor.

Su presentación en parches de tipo reservorio para administración transdérmica es útil en el paciente con dolor continuo, y relativamente constante. Suele tratarse de pacientes con dolor de origen neoplásico, con imposibilidad o contraindicación para el uso de la vía oral. En estas circunstancias, es una alternativa al uso de la vía parenteral. Debe tenerse en cuenta que existe una variabilidad en la cantidad de fármaco liberada desde el parche, dependiendo del estado de la piel (hidratación, irritación, presencia de vello, limpieza, temperatura) y de la zona corporal donde se aplica. Después de 24-72 h de la primera aplicación alcanza concentraciones plasmáticas estables, por lo que puede requerirse el empleo de opioides de acción corta para obtener analgesia en ese intervalo. Se dispone de presentaciones que liberan 25, 50, 75 y 100 µg/h. Los parches deben sustituirse a las 72 h. El efecto persiste durante horas tras la retirada del parche, y se estima que la disminución de la concentración plasmática es del 50% alrededor de 17 h después de su retirada.

Se dispone de una presentación para vía transmucosa oral, en forma sólida. Se administra por contacto con las mucosas bucales, desplazando de forma intraoral el aplicador durante unos 15 min. Existen presentaciones de 200, 400, 600, 1.200 y 1.600 µg. Un 25% del principio activo se absorbe rápidamente por la mucosa oral. Este porcentaje es el responsable de la rápida actividad analgésica, que es ya patente entre 5 y 15 min después de la aplicación. El 75% restante es deglutido, y un 50% es degradado por un efecto de primer paso hepático. El 25% restante se absorbe lentamente por vía gastrointestinal. La dura-

ción del efecto es corta. Las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen a los 40-60 min. Sus propiedades farmacocinéticas le hacen un fármaco útil en el tratamiento del dolor episódico o irruptivo. Factores como la deshidratación de la boca, la deglución excesiva de saliva o el consumo de líquidos con bajo pH antes del uso de esta presentación de fentanilo, reducen la eficacia.

Derivados del fentanilo (sufentanilo, alfentanilo, ramifentalino)

Son agonistas puros. Tienen un comienzo de acción y una eliminación rápida.

Se emplean fundamentalmente durante la anestesia general y en el dolor postoperatorio.

Se utilizan en perfusión continua intravenosa o en régimen de PCA (*patient controlled analgesia*).

Oxicodona

Es un agonista opioide puro con afinidad por los receptores μ y κ . Su potencia analgésica es menor que la de la morfina, estimándose en una relación 2:1.

Algunos efectos secundarios, en especial alucinaciones, náuseas y prurito son menos frecuentes que con el uso de morfina. La frecuencia de estreñimiento es superior. En presencia de insuficiencia renal podría ser preferible a otros opioides, ya que la vida media del fármaco sólo se alarga escasamente. En presencia de insuficiencia hepática se debe reducir la dosis.

Está disponible en comprimidos de liberación controlada, para administración cada 12 h, con dosificaciones de 10, 20, 40 y 80 mg, para el tratamiento del dolor moderado-intenso. La absorción digestiva es bifásica, inicialmente rápida, con una velocidad de absorción lenta posteriormente.

Se considera un buen fármaco para la realización de una rotación de opioides.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Es necesario realizar un diagnóstico preciso de la causa del dolor antes del inicio del tratamiento con opioides.
- El fundamento del tratamiento del dolor con opiáceos es la observación de la respuesta del paciente, individualizando el tratamiento con objeto de obtener una analgesia sostenida, evitando el empleo de dosis insuficientes o excesivas.
- La administración regular es la más eficaz.
- Debe disponerse de pautas para registrar y tratar reagudizaciones del dolor en los pacientes bajo tratamiento con opioides.
- Los efectos adversos son previsibles y debe disponerse de un plan de cuidados para minimizarlos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Álamo C, López-Muñoz F. Morfina. *Dolor*. 2004;19:64-88.

Baños JE. Nuevas perspectivas en el empleo de los fármacos opioides en el tratamiento del dolor. *Rev Soc Esp Dolor*. 2003;10:168-80.

Indelicato RA, Portenoy RK. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. *J Clin Oncol*. 2002;20:348-52.

Reid CM, Martin RM, Sterne JA, Davies AN, Hankg GW. Oxycodone for cancer related pain meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166:837-43.

Skaer TL. Practice guidelines for transdermal opioids in malignant pain. *Drugs*. 2004;64:2629-38.

Sullivan MD, Leigh J, Gaster B. Brief report: training internists in shared decision making about chronic opioid treatment for noncancer pain. *J Gen Intern Med*. 2006;21:360-2.

**CASOS CLÍNICOS**

25. Una paciente de 50 años de edad recibe tratamiento crónico con sulfato de morfina de liberación sostenida por dolor neoplásico visceral. El día anterior se ha realizado un incremento de la dosis en un intento de controlar el dolor. Como enfermera responsable, ¿de qué forma realizaría el seguimiento terapéutico?
26. La paciente presenta, en las siguientes horas, una marcada somnolencia. La determinación de la frecuencia respiratoria y saturación de hemoglobina en sangre mediante pulsioxímetro son indicadoras de una depresión respiratoria. ¿Cuál es en esta situación el tratamiento de elección?
27. Tras obtener una recuperación completa de su depresión respiratoria se realiza un reajuste de la dosis. En los días siguientes, la paciente refiere dolor hacia el final del período entre dosis sucesivas de morfina. ¿Qué actitud se debe seguir?

**TEST DE AUTOEVALUACIÓN**

73. **En los pacientes que reciben opioides como analgésicos, existe dependencia física cuando:**
 - a) Los pacientes continúan usándolos a pesar de sus efectos adversos.
 - b) Se precisa aumentar la dosis con el paso del tiempo.
 - c) Se desarrolla síndrome de abstinencia al suspender la administración.
 - d) Los pacientes no tienen el control de las dosis.
 - e) Los pacientes usan el fármaco con fines distintos a la obtención de analgesia.
74. **En el tratamiento del dolor con opiodes, es cierto que:**
 - a) Hay una variabilidad individual en la respuesta.
 - b) El dolor neurogénico es el que mejor responde.
 - c) Debe evitarse una completa analgesia del paciente para evitar el desarrollo de tolerancia.
 - d) La respuesta es igual en todos los pacientes.
 - e) El riesgo de depresión respiratoria por morfina es independiente de la vía de administración del fármaco.
75. **La naloxona:**
 - a) Antagoniza el efecto depresor respiratorio de la morfina.
 - b) Antagoniza el efecto analgésico de la morfina.
 - c) Se administra por vía oral en el tratamiento de la depresión respiratoria por opiodes.
 - d) Por vía parenteral su comienzo de acción es muy lento, tras varias horas de su administración.
 - e) Las opciones a) y b) son correctas.
76. **En el tratamiento del dolor crónico de origen neoplásico, no es apropiado usar:**
 - a) Morfina sulfato.
 - b) Oxidona.
 - c) Metadona.
 - d) Meperidina.
 - e) Tramadol.

77. La administración de morfina en el dolor crónico:

- a) Debe comenzarse por dosis altas y luego irse reduciendo según la respuesta.
- b) No debe realizarse siguiendo pautas prefijadas, sólo cuando el paciente presente dolor intenso.
- c) El estreñimiento se presenta raramente y mejora con el tiempo.
- d) Debe seguirse una pauta de dosificación a intervalos regulares que mantenga al paciente libre de dolor.
- e) Si aparece el fenómeno de tolerancia, el paciente necesita menos dosis del fármaco.

78. El «efecto techo» analgésico es característico de:

- a) Morfina.
- b) Metadona.
- c) Pentazocina.
- d) Buprenorfina.
- e) Las respuestas c) y d) son correctas.

ANALGÉSICOS-ANTITÉRMICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

M. Hernández Pérez y S. Castells Molina

OBJETIVOS

- Reconocer los distintos fármacos que componen este grupo.
- Diferenciar sus acciones farmacológicas así como la importancia relativa de éstas.
- Describir sus efectos adversos más frecuentes y profilaxis.
- Justificar sus aplicaciones terapéuticas.
- Determinar los cuidados de enfermería en el uso de estos fármacos.

INTRODUCCIÓN

Se trata de un grupo heterogéneo de fármacos que se caracterizan por poseer un grado variable de actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria; sin embargo, difieren en la importancia relativa que cada una de estas propiedades representa en el conjunto de sus efectos farmacológicos.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden actuar a nivel periférico y central. Con respecto a su acción periférica, hay que decir que inhiben la síntesis de prostaglandinas por inactivación de una enzima, ciclooxigenasa (COX), responsable de la formación de metabolitos (eicosanoides o mediadores celulares) procedentes del ácido araquidónico con diferentes funciones biológicas (tabla 14-1); sin embargo, también pueden actuar a través de otros mecanismos (vía lipooxigenasa y otros), impidiendo la producción de radicales libres, fijación de algunos mediadores a las células inflamatorias, disminuyendo la liberación de enzimas lisosomales, modificando la producción leucocitaria, reduciendo la producción del factor de necrosis tumoral (TNF), interleucinas (IL-1, IL-4, entre otras), etc., lo que justificaría su uso en los procesos reumáticos. Así, tenemos la licofelona, un nuevo inhibidor de la lipooxigenasa/COX, que se presenta como un prometedor fármaco para tratar la osteoartritis al decrecer la producción de leucotrienos y prostaglandinas proinflamatorias.

Se cree que la COX es una enzima formada por dos isoformas, la COX-1 (constitutiva o fisiológica), presente permanentemente en la mayoría de las células y tejidos donde se sintetizan prostaglandinas para ejercer sus funciones fisiológicas y hemostáticas (principalmente riñón, mucosa gástrica, duodeno y plaquetas), y cuya inhibición parece ser la responsable de los efectos adversos gastrointestinales, renales y antiagregantes plaquetarios; y la COX-2 (inducible), presente sólo en el tejido inflamado como respuesta a estímulos proinflamatorios (citoqui-

TABLA 14-1. Acciones fisiológicas de los mediadores celulares

Mediador	Sistema cardiovascular	Sistema renal	Sistema gastrointestinal	Sistema respiratorio	Otros
PG-I ₂	Vasodilatación Hipotensión Taquicardia Antiagregante plaquetario	↑ Diuresis ↑ Natriuresis ↑ Secreción de renina	↓ Secreción gástrica ↑ Tránsito	—	—
PG-E ₂	Vasodilatación Hipotensión ↑ Gasto cardíaco Antiagregante plaquetario	↑ Diuresis ↑ Natriuresis ↑ Secreción de renina	↓ Secreción gástrica ↑ Tránsito	Broncodilatación	↓ Función leucocitaria Produce fiebre
PG-F _{2α}	Vasoconstricción Bradycardia ↑ Gasto cardíaco	↓ Diuresis	↑ Tránsito	Broncoconstricción	↑ Contracción del útero
TXA ₂	Vasoconstricción Hipertensión ↑ Agregación plaquetaria	↓ Flujo renal	↑ Daño mucosa gástrica	Broncoconstricción	↑ Producción linfocitaria
LTB ₄	Edema	↓ Flujo renal	—	—	↑ Función leucocitaria ↓ Umbral del dolor
LTC ₄ LTD ₄	Edema	—	↑ Daño mucosa gástrica	Broncoconstricción	Modula actividad hormonal Secreción de interferón γ

nas, endotoxinas, mitógenos), y cuya inhibición parece ser responsable de las propiedades analgésicas y antiinflamatorias, si bien existen nuevos estudios que demuestran que la COX-2 se encuentra expresada de forma constitutiva en tejidos tales como el cerebro, pulmón, páncreas, riñón y placenta/ovarios, lo que sugiere un posible mecanismo central justificándose también la acción antipirética (la COX-2 desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la fiebre), así como determinadas aplicaciones terapéuticas, como son algunas enfermedades degenerativas neuronales (Alzheimer y Parkinson), donde detienen el progreso de la enfermedad, así como también retrasan partos prematuros, etc. Debido a que los inhibidores selectivos de la COX-2 tienen un perfil toxicológico menor que los inhibidores de la COX-1/COX-2 sin disminuir su eficacia, hoy día la búsqueda de sustancias analgésicas y AINE se centra en el bloqueo selectivo de dicha enzima (COX-2), y así han surgido etoricoxib, parecoxib y valdecoxib, recientemente incorporados al mercado farmacológico, así como lumiracoxib, todavía en fase de estudio preclínico.

Por otra parte, recientes estudios indican la posibilidad de una tercera isoforma de la COX llamada COX-3, variante de la COX-2 y procedente del mismo gen que codifica a esta última, pero con diferentes características moleculares, lo que demostraría que algunos fármacos tuvieran unas acciones y no otras.

Respecto al mecanismo central, aún no ha sido bien clarificado, pero se cree que también pueden actuar inhibiendo la transmisión medular o directamente a nivel cerebral.

CLASIFICACIÓN

Una clasificación muy aceptada en la actualidad es atendiendo a su mecanismo de acción, por lo que debemos hablar de dos grupos de AINE: *a*) inhibidores de la COX-1/COX-2, y *b*) inhibidores selectivos de la COX-2, si bien dentro del primer grupo pueden agruparse según estructuras químicas similares o grado de inhibición de ambas isoformas de COX (tabla 14-2).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Acción analgésica

La actividad analgésica de los AINE es de intensidad moderada respecto a los opiáceos, y existe escasa relación entre la dosis y el incremento de la potencia analgésica. Esta acción está justificada por la inhibición de prostaglandinas periféricas que estimulan las terminaciones nerviosas nociceptivas, aunque también se apunta hacia una acción central al deprimir la excitación neuronal en el núcleo ventral del tálamo. Sin embargo, no todos exhiben la misma potencia analgésica, siendo más potentes el ketorolaco y el metamizol (algunos sugieren que a dosis máximas son comparables a las dosis bajas de opiáceos como tramadol, pentazocina, meperidina y morfina), seguidos del ácido acetilsalicílico (AAS) y sus derivados y demás AINE, para finalizar con el paracetamol (débil inhibidor de la COX-1/COX-2). Algunos autores señalan que el ibuprofeno, flurbiprofeno, fenbufeno, etodolaco y diclofenaco tienen mayor eficacia analgésica que el AAS (650 mg por vía oral).

TABLA 14-2. Clasificación de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Inhibidores de la COX-1/COX-2	Inhibidores selectivos de la COX-2	
Salicilatos AAS Acetilsalicilato de lisina Diflunisal Fosfosal Salicilamida Salicilato sódico Salsalato Trisalicilato de colina y magnesio	Derivados del ácido acético Indometacina Sulindaco Aceclofenaco Diclofenaco Etodolaco Ketorolaco Tolmentina	Meloxicam Nabumetona Nimesulida Celecoxib Etoricoxib Lumiracoxib ^a Parecoxib ^b Rofecoxib ^c Valdecoxib
Paraminofenoles Paracetamol	Derivados del ácido antranílico Ácido flufenámico Ácido meclofenámico Ácido mefenámico Ácido niflúmico	
Pirazonas Azapropazona Fenilbutazona Metamizol Propifenazona Oxipazona	Oxicams Droxicam Lornoxicam Piroxicam Tenoxicam Vitoxicam	
Derivados del ácido propiónico Butibufeno Fenoprofeno Fenfufeno Flurbiprofeno Ibuprofeno Ketoprofeno Naproxeno Piketoprofeno Pirprofeno Ácido tiaprofénico	Derivados del ácido nicotínico Clonixina Isonixina	

^a En fase de estudio preclínica.

^b Profármaco de valdecoxib.

^c Dado de baja por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios desde octubre de 2004 por importantes eventos cardiovasculares.

AAS: ácido acetilsalicílico; COX: ciclooxigenasa.

Del mismo modo, hay que indicar que en algunos AINE predomina la acción analgésica frente a la antiinflamatoria, como ocurre con el ketorolaco, el diflunisal, la clonixina y la isonixina, y en otros, junto a la acción antitérmica, es su única indicación, ya que no poseen acción antiinflamatoria, como ocurre con el paracetamol, el ácido mefenámico y la propifenazona.

Acción antitérmica

La acción antitérmica sólo se manifiesta cuando la temperatura está elevada y es consecuencia del bloqueo de prostaglandinas (PG), concretamente la $PG-E_2$, que actúa sobre el centro termorregulador del hipotálamo reduciendo la fiebre y favoreciendo los mecanismos de vasodilatación cutánea y sudoración. Al igual que ocurre con la actividad analgésica, no todos exhiben actividad antitérmica en la misma proporción, y los más potentes son el metamizol, el AAS y la propifenazona, así como los inhibidores

selectivos de la COX-2, seguidos de paracetamol, ácido mefenámico, ibuprofeno y naproxeno; de moderada acción antitérmica, indometacina, fenilbutazona, sulindaco, piroxicam, meloxicam, tenoxicam, flurbiprofeno, y de escasa, diflunisal y ketorolaco. Parece que la fiebre está relacionada con la inducción de la COX-2 a nivel cerebral, por ello la inhibición de esta enzima exhibe acción antipirética.

Acción antiinflamatoria

La actividad antiinflamatoria de cada AINE depende de su espectro de acción, es decir, de su actividad anti-COX y acción amortiguadora de las respuestas celulares que se generan como consecuencia de una acción lesiva. Son potentes antiinflamatorios la indometacina, la fenilbutazona, el naproxeno y el AAS (a dosis de 1-2 g/4-8 h), moderada actividad los demás grupos y escasa o nula acción antiinflamatoria: ácido mefenámico, paracetamol, metamizol, ketorolaco, propifenazona, azapropazona, clonixina e isonixina.

Acción antiagregante plaquetaria

Inhiben la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos por inhibición de la COX, siendo el AAS un inhibidor irreversible (el efecto se prolonga incluso entre 12 y 17 días) y los demás reversibles (la inhibición sólo se manifiesta mientras el fármaco esté circulante en sangre). Sin embargo, los efectos del AAS como antiagregante plaquetario se han observado con dosis bajas de éste (325 mg/día), y otros tienen escasos o nulos efectos sobre la agregación plaquetaria dependiendo del grado de selectividad sobre la COX-1 y COX-2, como ocurre con paracetamol (se cree también que en su nula acción antiagregante plaquetaria está implicada otra isoforma, la llamada COX-3), ácido mefenámico, ketorolaco, metamizol, ibuprofeno, nabumetona, nimesulida, celecoxib y rofecoxib. Por su acción antiagregante plaquetaria resultan útiles en procesos trombóticos, enfermedades coronarias y cerebrovasculares.

Acción uricosúrica

Resulta de inhibir el transporte del ácido úrico a nivel renal; sin embargo, los AINE son, en general, útiles a dosis altas en la crisis gotosa por su acción analgésica y antiinflamatoria.

FARMACOCINÉTICA

Los parámetros farmacocinéticos de los AINE más usados se recogen en la tabla 14-3.

Absorción

En general, la vía más usada es la oral, dada la buena biodisponibilidad (rápida y completa), aunque la presencia de alimentos pueda retrasarla en algunos casos (paracetamol, fenbufeno, ibuprofeno, ketoprofeno, piroxicam, tenoxicam, lornoxicam, celecoxib), disminuirla (lornoxicam) o aumentarla (nabumetona), si bien se aconseja tomarlos con alimentos para minimizar las molestias gastrointestinales y permanecer en posición erguida durante al menos 30 min después de su administración (evita esofagitis).

Distribución

Se unen en alta proporción a las proteínas plasmáticas (> 90%), especialmente a la albúmina, y en general tienen volúmenes de distribución bajos, pero se distribuyen ampliamente difundiendo hacia todos los líquidos orgánicos (el tenoxicam lo hace moderadamente) y la leche materna (se desconoce para el caso de nimesulida, nabumetona, piroxicam, tenoxicam, oxipizona y celecoxib).

Respecto a su distribución, hay que indicar que debido a que muchos AINE no han sido estudiados en humanos, se desaconseja su uso durante el embarazo, ya sea durante los dos primeros trimestres por probabilidad de inducir

malformaciones fetales (sólo se usarán si el beneficio potencial para el paciente justifica el riesgo potencial para el feto), así como en el tercer trimestre, ya que pueden provocar relajación uterina (retraso del parto y prolongación de la gestación) y cierre prematuro del ducto arterioso (hipertensión pulmonar en el recién nacido), además de provocar hemorragias en la madre con el riesgo de predisposición en el recién nacido, por inhibición de las prostaglandinas. Casi todos los AINE están considerados, según la Food and Drug Administration estadounidense, dentro de la categoría B durante el primer trimestre y la categoría D durante el tercer trimestre, si bien existen otros categorizados durante el primer trimestre en la clase C, como salsalato, fenilbutazona, nabumetona y meloxicam, o en el tercer trimestre, como diflunisal (v. cap. 58).

En cuanto a su paso a la leche materna, se sabe que al ser sustancias altamente unidas a las proteínas plasmáticas, su excreción en leche es baja, además de que el pH de la leche es de 6,6-7 y tiende a concentrarse en ellas bases débiles y no ácidos débiles como ocurre con la mayoría de estos fármacos. Asimismo, los estudios que se han llevado a cabo para cuantificar en qué proporción se excretan en la leche materna demuestran en general bajas proporciones en la misma; sin embargo, se desconoce qué concentración no produce efectos farmacológicos en el lactante sin significación clínica, por lo que se desaconseja su uso durante la lactancia, y en aquellos casos estrictamente necesarios se recomienda la dosis más baja posible y evitar dar de mamar en las horas donde la concentración en leche es máxima. De cualquier manera, el paracetamol (aunque la madre reciba la dosis máxima, el lactante recibirá sólo el 5% de la dosis terapéutica, además de metabolizarlo eficientemente y no producir efectos adversos dependientes de la dosis), ibuprofeno (vida media [$t_{1/2}$] corta, baja excreción en leche con proporción leche/plasma < 0,06 y ausencia de efectos adversos descritos en niños), flurbiprofeno ($t_{1/2}$ corta, baja excreción en leche con proporción leche/plasma = 0,008-0,027 y metabolitos inactivos), diclofenaco ($t_{1/2}$ corta, metabolitos inactivos y se excreta en pequeñas cantidades en la leche), parecen ser compatibles con la lactancia y así lo indica la Sociedad Americana de Pediatría. Otros están considerados compatibles con la lactancia por la Sociedad Americana de Pediatría; sin embargo, no se hace recomendable su uso, como ocurre con indometacina (existen casos de convulsiones), naproxeno (posee $t_{1/2}$ larga = 10 h y su seguridad a largo plazo no ha sido bien elucidada), piroxicam (los metabolitos son hidrolizados y absorbidos por los niños no teniéndose certeza de su seguridad) y tenoxicam ($t_{1/2}$ larga y ausencia de datos).

Metabolismo y excreción

Se metabolizan extensamente por vía hepática y se excretan principalmente por vía renal en forma de metabolitos.

De sus características farmacocinéticas pueden desprenderse varias consecuencias: a) las variaciones inter-

TABLA 14-3. Parámetros farmacocinéticos de algunos analgésicos-antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Fármaco	B (%)	Unión PP (%)	Vd (l/kg)	t _{1/2} (h)	Cl (ml/min/kg)	ER (%)
Salicilatos						
AAS	> 80	85-90	0,15	0,25-0,3	10-60	< 2
Diflunisal	> 90	> 99	0,10	5-20	0,11	< 5
Salicilato sódico	80-100	90-95	—	2-4	0,88	2-30
Salsalato	> 80 ^a	80-90	—	1	—	1-7
Paraminofenoles						
Paracetamol	> 95 ^a	20	63	1,5-3	5	3
Pirazolonas						
Metamizol	> 90	40-60	0,14	6-9	—	—
Fenilbutazona	> 95	> 99	0,17	49-142	0,023	1-3
Propifenazona	> 90	—	—	1-1,5	—	—
Azapropazona	> 90	> 99	0,14	15-19	—	62
Ácidos propiónicos						
Fenbufeno	80-90 ^a	> 98	2-4	8-17	2,1-3,6	< 2
Fenoprofeno	80-90	> 99	0,10	1,4-2,9	0,5-1,3	2-5
Flurbiprofeno	> 95	> 99	0,10	3-6	0,31	20-25
Ibuprofeno	> 95 ^a	> 99	0,10-0,15	2-2,5	0,6-1,4	< 1
Naproxeno	100	> 99	0,10-0,12	12-15	0,07-0,14	< 1
Ketoprofeno	> 90 ^a	> 98	0,11	1-3	1,20-1,33	< 1
Ácidos acéticos						
Indometacina	100	90-99	0,3-1,6	1-16	1-2	60-70
Sulindaco	90	93, 95,4	—	7-8	1,5	10-50
Ketorolaco	81-100	> 99	0,10-0,25	4-7	0,36-0,57	5-10
Tolmentina	99	> 99	0,04	5,5-8,5	1,3-1,8	7-15
Etodolaco	> 71	> 99	0,40	6-8	0,68	< 1 ^d
Diclofenaco	> 90	> 99	0,12	1-2	3,7-4,2	< 1
Aceclofenaco	90-100	> 99	0,10	4-5	1,5-2,5	10-50
Ácidos antranílicos						
Ácido mefenámico	> 90	> 99	1,30	3-4	—	< 6
Oxicams						
Piroxicam	100 ^a	> 99	0,12-0,15	30-86	0,04	4-10
Tenoxicam	100 ^a	> 98	0,12-0,15	60-75	0,0014	< 1
Lornoxicam	90-100 ^{a,b}	> 99	—	4	—	40
Otros						
Nabumetona	38 ^c	> 99	0,83	22,5-30	—	1
Nimesulida	90	> 99	0,19-0,35	6-8	—	70
Meloxicam	90	> 99	0,13-0,20	13-20	0,12	< 0,25
Celecoxib	> 90 ^a	97,4	5-6,4	8-16	6-8	2
Parecoxib	100	—	—	0,3-0,6	0,50	—
Valdecoxib	—	98	1,15	8-11	0,10	< 5

B: biodisponibilidad; PP: proteínas plasmáticas; Vd: volumen de distribución; t_{1/2}: vida media de eliminación; Cl: aclaramiento renal; ER: excreción renal del fármaco inalterado.

^a Se retrasa en presencia de alimentos.

^b Disminuye en presencia de alimentos.

^c Aumenta en presencia de alimentos.

^d No hemodializable.

individuales de concentraciones plasmáticas para una misma dosis son grandes debido a que la mayoría son metabolizados por las enzimas del citocromo P450: CYP2C9 o CYP2D6, y éstas están bimodalmente distribuidas en la población clasificándola como extensos metabolizadores o pobres metabolizadores para cada

una de ellas, y *b*) cuando se utilizan con fines antiinflamatorios, el intervalo de administración puede ser cada 8-12 h, en lugar de cada 4-6 h, se requieren dosis más altas, y pequeñas variaciones de las mismas pueden provocar grandes oscilaciones en la concentración plasmática.

TABLA 14-4. Aplicaciones terapéuticas y dosificación de los analgésicos-antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) más comúnmente usados

Fármaco	Indicaciones	Dosificación ^a
Salicilatos		
AAS	Analgésico (cefaleas, dolores de articulaciones, músculos y partes blandas, dismenorreas, dolores dentales y óseos, postoperatorio, postraumatismos, dolor oncológico, cefaleas de tensión o migrañas), antitérmico, antiinflamatorio (fiebre reumática, artritis reumatoide y poliartritis crónica, artrosis u osteoartritis degenerativa) y antiagregante plaquetario (cardiopatía isquémica, angina de pecho, IAM, angioplastia intracoronaria, injerto vascular coronario, enfermedades valvulares cardíacas, vasculares periféricas y cerebrovasculares, trombosis venosa profunda) Otras indicaciones (diabetes mellitus, insuficiencia placentaria, preeclampsia y eclampsia gravídica, acné, psoriasis, dermatitis seborreica, ictiosis, xerosis cutánea, antitumoral)	En analgesia: 500-1.000 mg/4-6 h v.o. En piresis: 500-1.000 mg/4-6 h v.o. En inflamación: 4-6 g/día v.o. En enfermedades coronarias: 75-325 mg/día v.o. En trombosis venosa profunda: 650 mg 2 veces/día v.o. En diabetes mellitus: 650 mg/día v.o. (dosis única) En preeclampsia y eclampsia gravídica: 6-150 mg/día v.o. En dermatología: soluciones al 3-6% vía tópica
Diflunisal	Analgésico (contusiones, torceduras, traumatismos, cirugía general y ortopédica, extracciones dentarias y odontomaxilares, postepisiotomía, lumbago, osteoartritis y enfermedades reumáticas, dismenorrea primaria)	En analgesia: 1.000 mg (dosis de choque) y luego 500 mg/12 h v.o.
Fosfosal	Analgésico (dolores musculoesqueléticos, articulares, migrañas y cefaleas, mialgias, neuralgias, algias postraumáticas y posquirúrgicas, dolores no viscerales, malestar general en estados gripales y febriles)	En analgesia: 1.200-3.600 mg/día v.o.
Salsalato	Antiinflamatorio (AR, OA, espondilitis anquilosante, inflamación no reumática)	En inflamación: 1.000 mg/8 h v.o.
Paraminofenoles		
Paracetamol	Analgésico y antipirético	En analgesia y piresis: 325-650 mg/4-6 h o 1.000 mg/8 h (máximo 4 g/día) v.o. Vía rectal 650 mg/4-6 h
Pirazonas		
Fenilbutazona	Antiinflamatorio (espondilitis anquilopoyética activa y AR) y ataques agudos de gota	En espondilitis y AR se inicia con 200-600 mg v.o. o 250-500 mg por vía rectal en varias tomas durante 1 semana y mantenimiento con 200 mg/24 h v.o. o 250 mg/24 h vía rectal En crisis gotosas se inicia con 600-800 mg v.o. o 500 mg vía rectal en 2-3 dosis y durante 1-3 días y continúa con 200-400 mg/día v.o. o 250 mg/día por vía rectal durante 1 semana
Metamizol	Analgésico (dolor leve o moderado) y antipirético (refractario a otros antitérmicos)	En analgesia y piresis: 1-2 grageas/8 h v.o. o 1 supositorio/12-24 h vía rectal (máximo 2 supositorios/día)
Oxipizona	Antiinflamatorio (AR, OA, espondilitis anquilosante), ataques agudos de gota y pseudogota	En AR, OA y espondilitis anquilosante inicialmente 125 mg/8-12 h v.o. o 300 mg/12-24 h vía rectal, y mantenimiento con 125 mg/12-24 h v.o. o 300 mg/24 h vía rectal

(continúa)

TABLA 14-4. Aplicaciones terapéuticas y dosificación de los analgésicos-antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) más comúnmente usados (*cont.*)

Fármaco	Indicaciones	Dosificación ^a
		En gota aguda 125-250 mg/8 h v.o. o 300 mg/12 h vía rectal durante 1-3 días y continuando con 125 mg/12-24 h v.o. o rectal durante 1 semana como máximo
Propifenazona	Analgésico (dolor de muelas, neuralgias, postoperatorio, etc.), dismenorrea y antipirético (enfriamientos febriles, afecciones gripales)	En analgesia y piresis: 220-440 mg/12-24 h v.o., 440 mg/8-24 h vía rectal
Ácidos propiónicos		
Fenbufeno	Analgésico (dolor inflamatorio) y antiinflamatorio (AR, OA, espondilitis anquilosante, bursitis, capsulitis, tendinitis, gota)	En analgesia e inflamación: 900 mg/día v.o. en 2 tomas (300 mg por la mañana y 600 mg al acostarse)
Fenoprofeno	Analgésico (dolor leve o moderado), dismenorrea y antiinflamatorio (AR, OA)	En analgesia: 200 mg/4-6 h En inflamación: 300-600 mg 3-4 veces/día (máximo 3,2 g/día)
Flurbiprofeno	Analgésico y antiinflamatorio (AR, OA)	En analgesia: 50 mg/4-6 h En inflamación: 200-300 mg/día en 2-4 dosis v.o. (máximo 300 mg/día y 100 mg/dosis)
Ibuprofeno	Analgésico (dolor leve o moderado), dismenorrea, antiinflamatorio (AR, OA, gota, bursitis, sinovitis, capsulitis, etc.) y antipirético	En analgesia y piresis: 200-400 mg/4-6 h v.o. (máximo 3,2 g/día) En dismenorrea: 400 mg/4-6 h v.o. En inflamación: 400-800 mg/4-8 h v.o. (máximo 3,2 g/día) o 500 mg/8 h vía rectal o 3-4 aplicaciones/día vía tópica
Naproxeno	Analgésico, antiinflamatorio (AR, OA), gota aguda y antipirético	En analgesia e inflamación: 250-500 mg v.o. (máximo 1,5 g/día) o 375-500 mg 2 veces/día v.o. para los de liberación retardada o 275-550 mg 2 veces/día v.o. (máximo 1,65 g/día) para naproxeno sódico En la gota 750 mg v.o. inicialmente y posteriormente 250 mg/8 h o 825 mg v.o. inicialmente y luego 275 mg/8 h v.o. para naproxeno sódico
Ketoprofeno	Analgésico, antiinflamatorio (AR, OA, espondilitis anquilosante, bursitis, tendinitis, etc.) y antipirético	En analgesia e inflamación: 50-100 mg 2 veces/día v.o. o 200 mg/día v.o. los de liberación retardada, o 100 mg 1-2 veces/día vía rectal, o 100-200 mg/día i.m.
Ácidos acéticos		
Aceclofenaco	Analgésico (dolor inflamatorio), dismenorrea primaria y antiinflamatorio (AR, OA, espondilitis anquilosante, bursitis, capsulitis, tendinitis, etc.)	En analgesia e inflamación 100 mg/12 h v.o. o 150 mg/12-24 h i.m. (máximo 2 días), o 1,5-2 g 3-4 veces/día vía tópica
Diclofenaco	Analgésico (dolor inflamatorio postoperatorio y cólico renal), dismenorrea y antiinflamatorio (AR, OA, artritis juvenil, espondilitis anquilosante, bursitis, capsulitis, tendinitis, conjuntivitis crónica no infecciosa, inflamación postoperatoria del segmento anterior del ojo e inhibición de la miosis preoperatoria y postoperatoria de cataratas)	En dismenorrea: inicialmente 100 mg seguido de 50 mg/8 h v.o. o rectal (máx. 200 mg el primer día y 150 mg los días siguientes) En dolor postoperatorio: 75 mg/24 h i.v. durante 2 días máximo y superada la crisis se pasará a v.o. o rectal En cólico renal: inicialmente 75 mg seguido de 75 mg a los 30 min (máximo 150 mg/día)

(continúa)

TABLA 14-4. Aplicaciones terapéuticas y dosificación de los analgésicos-antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) más comúnmente usados (*cont.*)

Fármaco	Indicaciones	Dosificación ^a
		En inflamación: inicialmente 50 mg/8-12 h v.o. y como mantenimiento 50 mg/12 h v.o., o 75-150 mg/24 h v.o. para las formas retardadas o 100 mg/24 h al acostarse vía rectal, o 3-4 aplicaciones/día (2-4 g/aplicación) vía tópica, o 1 gota/3-5 veces durante las 3 h previas a la intervención quirúrgica siguiendo con 3 gotas a intervalos regulares tras la intervención y mantenimiento 1-2 gotas/5-8 h vía tópica ocular
Etodolaco	Analgésico (dolor musculoesquelético y postoperatorio en cirugía urogenital y ortopédica) y antiinflamatorio (AR, OA, artritis gotosa)	En analgesia e inflamación: 400-1.000 mg 1 vez/día v.o. (máximo 1.000 mg/día)
Indometacina	Analgésico (intervenciones odontológicas y cirugía ortopédica) y antiinflamatorio (AR, OA, espondilitis anquilosante, gota, bursitis, tendinitis, etc.)	En analgesia e inflamación: 25-50 mg 3-4 veces/día v.o. (máx. 200 mg/día), o 75 mg/1-2 veces/día v.o. para los de liberación retardada o 50 mg 2 veces/día-100 mg 1 vez/día vía rectal, o 25-100 mg/día i.m.
Ketorolaco	Analgésico (poscirugía abdominal mayor, ortopédica, ginecológica y odontológica, ciática, dolor oncológico y urológico tipo cólico renal, traumatismos agudos y crónicos)	En analgesia: 30 mg/6 h i.v. (máx. 120 mg/día durante \leq 5 días) o 30-60 mg seguido de 10-30 mg/4-6 h i.m. (máx. 120 mg/día durante \leq 5 días), o 10 mg/6 h v.o. (máx. 40 mg/día)
Sulindaco	Analgésico (dolor inflamatorio) y antiinflamatorio (AR, OA, espondilitis anquilosante, bursitis, capsulitis, tendinitis, gota)	En analgesia e inflamación: 200 mg/12 h v.o. (máx. 600 mg/día)
Oxicams		
Lornoxicam	Analgésico (dolor postoperatorio moderado y asociado a lumbociática aguda, así como a otros procesos inflamatorios) y antiinflamatorio (AR, OA)	En analgesia: 8-16 mg/día v.o. repartidos en 2-3 dosis En inflamación: inicialmente 12 mg/día en 2-3 dosis seguido de 16 mg/día
Piroxicam	Analgésico (dolor inflamatorio), dismenorrea primaria, ataques agudos de gota y antiinflamatorio (AR, OA, espondilitis anquilosante, bursitis, capsulitis, etc.)	En dismenorrea primaria: 40 mg/24 h durante los dos primeros días seguido de 20 mg/24 h durante 1-3 días más v.o., i.m. o rectal En ataques agudos de gota: inicialmente 40 mg/24 h continuando con 40 mg (dosis única o fraccionada) durante 4-6 días siguientes v.o., rectal o i.m. En trastornos musculoesqueléticos agudos: 40 mg/24 h durante 2 días seguido de 20 mg/día durante 7-14 días v.o., rectal o i.m. En procesos artríticos: inicialmente 20 mg/24 h y como mantenimiento 10-20 mg/24 h v.o., rectal o i.m.
Tenoxicam	Analgésico (dolor inflamatorio), enfermedad aguda por depósito de pirofosfato cálcico y antiinflamatorio (AR, OA, artritis gotosa, bursitis, tendinitis, etc.)	En analgesia e inflamación: 20 mg/24 h v.o. o rectal En artritis gotosa: 40 mg/24 h los dos primeros días v.o. o rectal
Otros		
Celecoxib	Antiinflamatorio (AR, OA, artrosis)	En AR y OA: 200-400 mg/día en dos tomas (máx. 400 mg/día) En artrosis: 200 mg/1 vez/día o en dos tomas (máx. 400 mg/día)

(continúa)

TABLA 14-4. Aplicaciones terapéuticas y dosificación de los analgésicos-antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) más comúnmente usados (*cont.*)

Fármaco	Indicaciones	Dosificación ^a
Etoricoxib	Antiinflamatorio (AR, OA, artrosis) y analgésico (artritis gotosa aguda)	En inflamación: 60 mg/24 h v.o.
Meloxicam	Antiinflamatorio (AR, OA, espondilitis anquilosante)	En OA y espondilitis anquilosante: 7,5 mg/24 h v.o. o rectal (máx. 15 mg/día) En AR: 15 mg/24 h v.o. o rectal
Nabumetona	Antiinflamatorio (AR, OA)	En inflamación: 1.000 mg/24 h v.o. (máx. 1.500 mg-2 g en dosis única o fraccionada)
Nimesulida	Analgésico (dolor postoperatorio y traumático), antiinflamatorio (inflamación postoperatoria y traumatismos musculoesqueléticos), dismenorrea y antipirético	En analgesia o inflamación: 100 mg/12 h v.o. (máximo 200 mg/24 h durante 14 días) En piresis: 100 mg/12 h v.o. En dismenorrea: 100 mg/12 h comenzando 3-5 días antes de la menstruación
Parecoxib	Analgésico (dolor postoperatorio)	En analgesia: 40 mg i.v. o i.m., seguido de 20-40 mg/6-12 h (máx. 80 mg/día)
Valdecoxib	Antiinflamatorio (AR, OA) y analgésico (dismenorrea primaria)	En AR y OA: 10 mg 1 vez/día v.o. En dolores menstruales: 40 mg 1 vez/día v.o.

^a Todas las dosis están referidas al adulto.

AR: artritis reumatoide, IAM: infarto agudo de miocardio; i.m.: intramuscular; i.v.: intravenosa; OA: osteoartritis; v.o.: vía oral.

TOXICIDAD Y EFECTOS ADVERSOS

Alteraciones y lesiones gastrointestinales

En general inducen un número elevado de alteraciones y lesiones gastrointestinales, tanto de carácter leve (*pirosis, dispepsia, gastritis, dolor gástrico, diarrea y estreñimiento*) como graves (*úlceras de la mucosa gastroduodenal y hemorragias digestivas*), que se cree que están relacionadas con la inhibición de la COX-1 a nivel gástrico y plaquetas (la disminución de PG-E₂ se relaciona con una disminución de la síntesis de mucosidad e iones HCO₃⁻, lo cual se traduce en una reducción de la capacidad citoprotectora de la mucosa. Asimismo, hay reducción de microcirculación sanguínea con isquemia tisular y menor aporte de nutrientes para la reparación hística).

Estos efectos son más probables en pacientes mayores de 60 años y deterioro físico, con antecedentes de úlcera péptica o hemorragia digestiva, empleo simultáneo de corticoides, anticoagulantes, alcohol y tabaco, y efectos adversos manifestados con anterioridad con algún fármaco de este grupo. Debido a ello, en la actualidad se prefiere administrar AINE poco lesivos para la mucosa gastroduodenal (inhibidores selectivos de la COX-2), y en pacientes de mayor riesgo prescribir de forma preventiva misoprostol (200 mg/6-8 h), análogo de la PG-E₁ que restablece la presencia de la misma inhibida por el AINE, y que reduce en un 40-50% la tasa de complicaciones graves en pacientes de riesgo que toman un AINE de forma crónica, aunque debido a sus efectos adversos (25% casos:

diarrea y dolor abdominal), no todos lo toleran. Otros fármacos útiles para prevenir las lesiones gastrointestinales son: *a*) antihistamínicos H₂ (v. cap. 31): cimetidina (300 mg/6 h) o ranitidina (150 mg/12 h), que elevan ligeramente el pH, pero que debido a su localización más duodenal que gástrica, estarían más indicados en la prevención de la úlcera duodenal (a excepción de famotidina, 40 mg/12 h), y *b*) inhibidores de la bomba de H⁺ (v. cap. 31): omeprazol (20 mg/día). Tanto los antihistamínicos H₂ como los inhibidores de la bomba de H⁺, ofrecen la ventaja de ser ligeramente más efectivos que misoprostol, y mejor tolerados al no inducir efectos adversos.

Los fármacos más lesivos para la mucosa gastroduodenal son piroxicam, ketorolaco, AAS, naproxeno, diclofenaco, azaprazona, indometacina, meclofenamato y sulindaco, y los menos metamizol, paracetamol, ibuprofeno, ketoprofeno, propifenazona, nabumetona, meloxicam, celecoxib y parecoxib.

Alteraciones renales

Muy comunes son las alteraciones renales con riesgo de *insuficiencia renal*, ya que al inhibir la prostaglandina PG-E₂ y prostaciclina PG-D₂ y PG-I₂, se estaría reduciendo la vasodilatación renal (velocidad de filtración glomerular y flujo renal). Sin embargo, estos efectos parecen estar mediados por la inhibición de la COX-2, más que por la inhibición de la COX-1, no estando por ello exentos de inducir toxicidad renal los inhibidores selectivos de la COX-2. No obstante, hay que diferenciar dos tipos de acciones a nivel re-

nal: a) *agudas*, relacionadas con la inhibición de prostaglandinas, que pueden aparecer cuando la perfusión renal está afectada como ocurre en los casos de hipotensión, hipovolemia, insuficiencia cardíaca congestiva, ascitis y enfermedades del parénquima renal, y manifestándose con *edemas por retención de sodio y agua, exacerbación de la insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, reducción de eficacia de diuréticos y elevación de la creatinina sérica, y nitrógeno ureico*, y b) *crónicas*, patogenia más compleja y aún no clasificada que puede dar lugar a *nefropatía intersticial* y degenerar en *necrosis papilar e insuficiencia renal crónica*, siendo factores de riesgo la duración del tratamiento, dosis altas y afectación previa de la función renal. Se cree que los más tóxicos a nivel renal son fenoprofeno, ketoprofeno, indometacina y fenilbutazona, y los menos ibuprofeno, diclofenaco y sulindaco, aunque se sugiere precaución con estos últimos en pacientes con problemas renales.

Reacciones de hipersensibilidad

Son otros efectos adversos muy frecuentes (20%) y están relacionados con la reducción de PG-E₂ y el incremento de la actividad de LTC₄ (los fármacos modificadores de la síntesis de leucotrienos parecen ser efectivos en el tratamiento del asma). Estas reacciones, a su vez, pueden ser: a) *alérgicas*, reacción inmunitaria y aparición de anticuerpos o linfocitos sensibilizados, y b) *seudoalérgicas*, atribuibles a la inhibición de la COX, pero en que no puede establecerse una reacción inmunitaria. Son más frecuentes que las alérgicas.

Pueden existir reacciones cruzadas y se manifiestan con *erupciones maculopapulosas, urticaria, angioedema, rinitis, asma bronquial, diarrea* y *shock anafiláctico*.

Alteraciones hematológicas

Menos frecuentes son las alteraciones hematológicas: *diátesis hemorrágicas por déficit de agregación plaquetaria, anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-desidrogenasa, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia*, y los más lesivos a este nivel son fenilbutazona, indometacina, diclofenaco y metamizol.

Por otro lado, y frente a la acción cardioprotectora de algunos AINE, como el AAS, otros usados a dosis altas (ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, nabumetona), tienen un alto porcentaje de inducir acontecimientos adversos a nivel cardiovascular (infarto de miocardio, *shock*) y vascular (vasculitis, edemas), con resultados fatales o no para el paciente. En este sentido, los inhibidores selectivos de la COX-2 parecen presentar una menor incidencia, aunque algunos como rofecoxib, desde octubre de 2004 fue dado de baja por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, en coordinación con otras agencias europeas, por tener importantes efectos a este nivel.

Alteraciones hepáticas

Los más hepatotóxicos son AAS (*síndrome de Reye*), diclofenaco, sulindaco, fenilbutazona y paracetamol.

Reacciones cutáneas

Pueden presentar *erupciones fijas* (fenilbutazona), *eritemas multiformes, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson* (diflunisal, metamizol, oxipizona), *fotodermatitis* (piroxicam, naproxeno) y *necrólisis dérmica* (fenilbutazona).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los AINE presentan importantes interacciones farmacológicas con consecuencias negativas tanto para sí mismos como para los fármacos con los que interactúan. Así, tenemos un aumento del riesgo de hemorragias de los anticoagulantes orales y heparinas (monitorizar efectos adversos y tiempo de protrombina, así como vigilar la aparición de sangre oculta en heces u orina), aumento de la nefrotoxicidad de ciclosporina, tacrolimus y antibióticos aminoglucósidos (controlar la creatinina sérica y el aclaramiento urinario), aumento de la toxicidad de metotrexato y corticoides (precaución y monitorización de efectos adversos) y aumento del efecto hipoglucemiante de hipoglucemiantes orales derivados de la sulfonilurea e insulina (controlar glucemia y ajustar dosis). Los AINE también pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de digoxina, fenitoína y litio, lo que contribuiría a incrementar la toxicidad de éstos (ajustar la dosis).

Por otra parte, disminuyen el efecto antihipertensivo de los bloqueadores beta (controlar la presión arterial y ajustar la dosis), el efecto diurético e hipotensor de los diuréticos de asa, tiazídicos e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) (controlar el efecto diurético y ajustar la dosis), y la actividad uricosúrica del probenecid.

El alcohol puede potenciar la hepatotoxicidad de paracetamol y el riesgo ulcerogénico de los salicilatos, y los antiácidos disminuir las concentraciones plasmáticas de los AINE (con bicarbonato aumentaría la absorción de indometacina).

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Las indicaciones y dosificaciones más habituales de los analgésicos-antitérmicos y AINE se especifican en la tabla 14-4.

Se usan en el control del *dolor agudo articular, músculo-esquelético, cefaleas de diversa etiología, dismenorreas* (muy útiles los derivados del ácido propiónico y antranílico), *visceral* (en los de tipo cólico nefrítico son muy usados metamizol y ketorolaco), *postoperatorio* (metamizol, ketorolaco, diclofenaco y parecoxib son los más utilizados) y *postraumático*, etc. Son también eficaces en el *dolor crónico* (afecciones reumatológicas, neuralgias de diverso origen, etc.) y *dolor oncológico* (junto a opiáceos reduciendo así la dosis de los mismos, como ocurre en las asociaciones paracetamol-codeína y ketorolaco-morfina).

También se utilizan en *procesos inflamatorios agudos* (inhibiendo la síntesis de prostaglandinas vía COX,

así como interfiriendo en diversas funciones de neutrófilos vía lipooxigenasa) y crónicos como en osteoartritis y artritis reumatoide (inhibiendo la síntesis de prostaglandinas pero no modificando la evolución espontánea del proceso patológico, ya que en él interfieren otras sustancias como linfocitos T y B, linfocinas, inmunocomplejos, células endoteliales, sinoviales y neutrófilos). A nivel ocular también se usan para disminuir la inflamación ocular postoperatoria y la debida a alergias, y tienen la ventaja sobre los antiinflamatorios esteroideos de que no provocan aumento de la presión intraocular.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Los AINE, en general, están contraindicados en hipersensibilidad al principio activo u otros similares (sensibilidad cruzada), hemorragia gastrointestinal activa y enfermedad ulcerosa, y deben tomarse precauciones en casos de enfermedad cardiovascular grave, renal o hepática, diabetes, historia de enfermedad ulcerosa, consumo crónico de alcohol, embarazo, lactancia y en niños (debido a que la seguridad no ha sido bien establecida en el embarazo y en casos de niños, se desaconseja su uso en la segunda mitad del embarazo).



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Como analgésicos se usan principalmente en el dolor leve-moderado, si bien en algunos casos pueden usarse en dolores moderados-intensos, bien solos (ketorolaco, metamizol) o asociados a codeína (paracetamol, se potencia el efecto analgésico) u opiáceos (permite reducir la dosis de éstos). En este sentido, hay que indicar que administrar dosis altas *no* aumenta la efectividad del fármaco y sí incrementa los efectos secundarios; además, el fármaco será más efectivo si se administra antes de que el dolor se convierta en intenso.
- Actuación ante el dolor: evaluar eficacia del dolor (valorar el tipo, localización e intensidad del dolor, antes y 1-2 h después de iniciar el tratamiento), notificar al médico si las medidas de alivio para el dolor han fracasado, determinar el impacto de la experiencia dolorosa sobre la calidad de vida, etc.
- Como antiinflamatorios son útiles tanto en la inflamación aguda como crónica, pero en esta última los efectos suelen observarse a las 2 semanas de iniciado el tratamiento con máxima efectividad a las 2-4 semanas. Deben valorarse el dolor y el rango de movilidad.
- Como antitérmicos, es necesario recordar que sólo ejercen sus efectos cuando la temperatura corporal está elevada. Regular la temperatura y evaluar efectividad: comprobar la temperatura al menos cada 2 h, administrar la medicación prescrita, controlar signos vitales y síntomas asociados (diaforesis, taquicardia, etc.).
- Es necesario que la enfermera sepa que muchos de estos fármacos pueden prolongar el tiempo de hemorragia, incluso después de interrumpir el tratamiento (AAS, naproxeno) y reducir la hemoglobina, hematocrito, leucocitos y recuento plaquetario. Se hace necesario en muchos casos monitorizar la función hepática ya que pueden elevar la fosfatasa alcalina sérica, LDH, AST y ALT, así como el BUN, aclaramiento de creatinina y electrolitos en plasma, ya que pueden aumentarlos y reducir los electrolitos en orina.
- Actuación ante alergias: la enfermera deberá estar atenta ante signos o síntomas que denoten una reacción de hipersensibilidad (especialmente en pacientes asmáticos, alergias inducidas por el AAS y pólipos nasales), y deberá disponer del material necesario para tratarla.
- Sobre los medicamentos prescritos:
 - Informar al paciente del propósito y la acción de cada fármaco.
 - Instruir acerca de la dosis, vía, duración de sus efectos y posibles efectos secundarios.
 - Enseñar a aliviar o prevenir ciertos efectos adversos, como las alteraciones y lesiones gastrointestinales, alteraciones renales y de la agregación plaquetaria.
 - Instruir al paciente sobre las acciones correctas que deben tomar si se producen efectos adversos, así como sobre los signos o síntomas de una sobredosificación.
 - Advertir de los riesgos de la automedicación.
 - Proporcionar información escrita acerca de todos aquellos aspectos más importantes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Alvaro-Gracia JM. Licofelone – clinical update on a novel LOX/COX inhibitor for the treatment of osteoarthritis. *Rheumatology*. 2004;43(Suppl 1):i21-5.
- Castells Molina S, Hernández-Pérez M. Fármacos analgésicos-antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. En: Castells S, Hernández M, editor. *Farmacología en enfermería*. 1.ª ed. Madrid: Harcourt Ediciones; 2001. p. 115-23.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Ácido acetilsalicílico y síndrome de Reye. Informe técnico (27/5/2003). Disponible en: <http://www.portalfarma.com>.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Suspensión de comercialización de rofecoxib (VIOXX® y CEOXX®). Informe técnico (26/10/2004). Disponible en: <http://www.portalfarma.com>
- Curtis SP, Bockow B, Fisher C, Olaleye J, Compton A, Ko AT, Reicin AS. Etoricoxib in the treatment of osteoarthritis over 52-weeks: a double-blind, active comparator controlled trial [NCT00242489]. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2005;6:1-10.
- Esser R, Berry C, Du Z, Dawson J, Fox A, Fujimoto RA, et al. Pre-clinical pharmacology of lumiracoxib: a novel selective inhibitor of cyclooxygenase-2. *Br J Pharmacol*. 2005;144:538-50.
- Feria M. Fármacos analgésicos antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana*. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 375-408.
- Graham GG, Scott KF, Day RO. Tolerability of paracetamol. *Drug Saf*. 2005;28:227-40.
- Herendeen JM, Lindley C. Use of NSAIDs for the chemoprevention of colorectal cancer. *Ann Pharmacother*. 2003;37:1664-74.
- Hainsworth T. The practice implications of cardiovascular risks in NSAIDs. *Nur Times*. 2005;101:26-7.
- Hutchison R. COX-2 selective NSAIDs: a review and comparison with nonselective NSAIDs. *Am J Nursing*. 2004;104:52-5.
- Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;332:1302-8.
- Ostent MG, Skomswoll JF. Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5:571-80.
- Quetglas EG, Otero ML, Metemala AM. Parecoxib: tratamiento del dolor agudo postquirúrgico. *Investig Cin Farm*. 2005;2:161-74.
- Teishmann P, Tieu K, Choi DK, Wu DC, Naini A, Hunot S, et al. Cyclooxygenase-2 is instrumental in Parkinson's disease neurodegeneration. *PNAS*. 2003;100:S473-S478.



CASOS CLÍNICOS

28. Mujer de 66 años que consulta por dolor e inflamación en la rodilla derecha de más de 2 semanas de duración. Manifiesta rigidez matutina (20 min de duración) e incapacidad para realizar tareas tales como subir escaleras, caminar, etc. No responde a tratamiento local (por automedicación) con antiinflamatorios tópicos. Antecedentes patológicos de importancia: úlcera péptica activa a los 45 años, hipercolesterolemia diagnosticada desde los 55 años, osteoporosis desde los 62 años y diabetes mellitus tipo 2 desde los 64 años. Tratamiento farmacológico actual: atorvastatina (10 mg/día), raloxifeno (60 mg/día), glibenclamida (2,5 mg/día) y omeprazol (20 mg/día). Tras una exploración física, analítica de laboratorio y examen radiológico, se diagnostica osteoartritis en rodilla derecha y se propone tratamiento farmacológico con un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) como celecoxib (200 mg una vez al día), manteniendo la administración de omeprazol (20 mg/día). Justificar el tratamiento con celecoxib.
29. En relación con el caso anterior, señalar por qué se mantiene el tratamiento con un inhibidor de la bomba de H⁺ como el omeprazol.
30. Señalar los cuidados de enfermería en relación con los inhibidores selectivos de la COX-2 frente a los demás antiinflamatorios no esteroideos (AINE).



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

79. Señalar cuál de las siguientes afirmaciones acerca de los inhibidores selectivos de la COX-2 es falsa:
- Tienen un perfil toxicológico menor que los inhibidores de la COX-1/COX-2.
 - La inhibición de la COX-2 es la causante de su acción analgésica y antiinflamatoria.
 - Los inhibidores selectivos de la COX-2 no tienen acción antipirética.
 - Los inhibidores selectivos de la COX-2 presentan escasa actividad antiagregante plaquetaria.
 - El celecoxib, etoricoxib y parecoxib son inhibidores selectivos de la COX-2.
80. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se caracterizan por:
- Inhibir la síntesis de eicosanoides (prostaglandinas, prostaciclina, leucotrienos, etc.).
 - Presentar una variada acción analgésica, antiinflamatoria, antipirética y antiagregante plaquetaria.

- c) Ser útiles en procesos dolorosos de tipo oncológico junto a opiáceos.
- d) Estar contraindicados en pacientes con úlcera gastroduodenal.
- e) Todas las respuestas anteriores son correctas.

81. ¿Cuál de los siguientes AINE puede ser utilizado sin riesgo durante el embarazo?

- a) Paracetamol.
- b) Ketorolaco.
- c) Indometacina.
- d) Ácido acetilsalicílico (AAS).
- e) Celecoxib.

82. ¿Cuál de los siguientes efectos adversos es más frecuente en el uso de AINE?

- a) Diátesis hemorrágicas.
- b) Gastritis.
- c) Hepatotoxicidad.
- d) Síndrome de Stevens-Johnson.
- e) Todas las respuestas son correctas.

83. ¿Por qué deben tomarse precauciones cuando se usan AINE por vía oral y antibióticos aminoglucósidos?

- a) Porque se reduce la eficacia del AINE.
- b) Porque se incrementa la toxicidad del aminoglucósido.
- c) Porque se anula el efecto postantibiótico.
- d) Porque disminuye la fracción de AINE absorbido.
- e) Porque se favorece la eliminación del aminoglucósido.

84. Señalar cuál de las siguientes afirmaciones acerca de los AINE es correcta:

- a) No presentan reacciones cruzadas (hipersensibilidad) entre ellos.
- b) Todos ejercen efectos cardioprotectores.
- c) Las alteraciones crónicas renales son independientes de la duración del tratamiento.
- d) Los inhibidores selectivos de la COX-2 no producen acontecimientos cardiovasculares de importancia.
- e) Los efectos antiinflamatorios en procesos crónicos suelen observarse a las 2 semanas de haber iniciado el tratamiento.

ANTIRREUMÁTICOS

E. Jariod Dato

OBJETIVOS

- Conocer los diferentes grupos de fármacos empleados para el tratamiento de la artritis reumatoide.
- Describir las principales reacciones adversas de los fármacos antirreumáticos, su tratamiento y cuidados por parte del personal de enfermería.

INTRODUCCIÓN

El término *reuma* designa una enfermedad del tejido conjuntivo cuyos síntomas más destacados son el dolor y la rigidez de alguna estructura del aparato locomotor.

Dentro de las enfermedades reumáticas destaca la artritis reumatoide, enfermedad autoinmune de etiología desconocida, con predisposición genética, sistémica, predominantemente articular que afecta a pequeñas articulaciones de las manos y los pies de forma simétrica, y de curso variable. Afecta a alrededor del 1% de la población y puede presentarse a cualquier edad, aunque su máximo de incidencia se sitúa entre los 40 y los 60 años. Afecta más a las mujeres que a los hombres, en una proporción de 3:1.

La sinovial reumatoide, engrosada y edematosa, presenta vellosidades que hacen relieve en la cavidad articular. El tejido sinovial se adhiere a los bordes del cartílago hialino y se transforma en un tejido de granulación (*pannus*) que progresivamente destruye y reemplaza al cartílago. Si hay grandes destrucciones epifisarias, los segmentos óseos pierden su alineación normal y se producen desviaciones y luxaciones.

Es fundamental explicar al paciente la naturaleza de la enfermedad, los objetivos que se persiguen con el tratamiento y la necesidad de su colaboración, pero no debe ocultarse la posibilidad de secuelas invalidantes: el objetivo no es la curación de la enfermedad sino la disminución del dolor, la mejoría de la función y la prevención de secuelas. Todo esto requiere un tratamiento multidisciplinar en el que participan médicos reumatólogos y de Atención Primaria, psiquiatras, enfermeras, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales y cirujanos ortopédicos.

Los fármacos antirreumáticos, a diferencia de otros fármacos para el tratamiento del dolor cuya acción es sintomática (reducción de la inflamación y alivio del dolor), son capaces de influir sobre la evolución de la enfermedad reumática.

El tratamiento farmacológico contempla los siguientes fármacos:

1. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
2. Fármacos modificadores del curso de la enfermedad: tienen en común la capacidad de reducir o prevenir

la lesión de las articulaciones, al menos durante un período determinado, preservando su integridad y funcionalidad. Se dividen, a su vez, en dos grupos en función de su eficacia y su toxicidad: *a) fármacos de primera línea* (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, antipalúdicos y sales de oro), y *b) fármacos de segunda línea* (ciclosporina, ciclofosfamida, azatioprina y penicilamina).

3. Modificadores de la respuesta biológica al factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleucina 1 (IL-1): son moléculas diseñadas para fijarse al TNF- α o antagonizar la IL-1. Dentro de este grupo se encuentran el *etanercept*, el *infliximab*, el *adalimumab* y la *anakinra*.
4. Glucocorticoides.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)

Clásicamente se han considerado fármacos de primera línea. Se utilizan en fases iniciales solos o en combinación con otros fármacos y su acción es sintomática (alivio del dolor y reducen la inflamación), sin alterar el curso de la enfermedad. No existen diferencias significativas entre ellos en cuanto a su eficacia, y el empleo de uno u otro se basa en factores como régimen de dosificación, coste, tolerancia, edad, preferencias del paciente e interacciones con otros fármacos. Se tiende a prescribir los de vida plasmática corta, se administran una o dos veces al día, aliviando el dolor durante un período de 24 h y mejorando el cumplimiento. Los efectos adversos más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales y renales; para evitarlos en la medida de lo posible, se tiende a utilizar AINE que inhiban selectivamente a la isoenzima ciclooxigenasa 2 (COX-2) (celecoxib, parecoxib), mejor tolerados y menos ulcerogénicos, aunque no se ha demostrado un menor riesgo de hemorragia digestiva y no tienen acción antiagregante plaquetaria (v. cap. 14).

GLUCOCORTICOIDES

Pueden combinarse con AINE u otros fármacos anti-reumáticos por sus propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras. Se emplean en pacientes que presentan gran actividad inflamatoria y que no responden a otros tratamientos para la afectación general grave. Se utilizan a dosis bajas por vía oral (7,5 mg de prednisolona o su equivalente) para que los efectos adversos sean mínimos o inapreciables. En los casos en que la enfermedad afecta a unas pocas articulaciones, se pueden administrar tratamientos locales, como las inyecciones intraarticulares en forma de absorción lenta (5-20 mg de triamcinolona o equivalente), pero sólo cuando no exista infección y debiéndose distanciar las aplicaciones sucesivas en una misma articulación como mínimo 3 meses y no más de tres veces al año. Su uso sistémico está limitado por la aparición de efectos adversos relacionados con la dosis, potencia y duración del tratamiento (v. cap. 35).

FÁRMACOS DE PRIMERA LÍNEA

Se incluyen fármacos como el metotrexato, la leflunomida, así como fármacos clásicos, como las sales de oro, los antipalúdicos y la sulfasalazina.

Metotrexato

Por su favorable relación eficacia/toxicidad es el tratamiento de elección en pacientes con artritis reumatoide moderada o grave (v. cap. 56).

Mecanismo de acción. Es un antagonista del ácido fólico; inhibe la enzima que transforma el 10-formil-FH₄ a FH₄, aumentando la síntesis de la adenosina, que posee acciones antiinflamatorias. Además, induce la apoptosis de clones de linfocitos activados.

Acciones farmacológicas. Posee acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras.

Farmacocinética. Se administra por vía oral con una biodisponibilidad del 64%, o vía parenteral (subcutánea o intramuscular) con biodisponibilidad del 73%. Se distribuye bien, se metaboliza en el hígado y se elimina por la orina.

Efectos adversos. Son frecuentes, y algunos de ellos, como la alopecia, la mucositis y las *alteraciones gastrointestinales* pueden prevenirse o reducirse con la toma de 1 mg/día de ácido fólico o 5 mg/semana de ácido fólico. También es habitual la *elevación de las transaminasas*. Menos frecuentes son las *reacciones hematopoyéticas* y la *hepatotoxicidad*. Una de las más graves es la *neumonitis*, que tiende a aparecer en los primeros meses del tratamiento y cuya mortalidad es del 17%.

Aplicaciones terapéuticas. Tratamiento de algunas *neoplasias*, *polimiositis* y *dermatomiositis*. En la *artritis reumatoide* la dosis inicial por vía oral es de 7,5 mg/semana, y debe ajustarse la dosis de forma gradual a intervalos de 4-8 semanas hasta una respuesta óptima hasta los 30 mg/semana (25-35 mg/semana). El efecto dura 4-8 semanas y el abandono del tratamiento conlleva el empeoramiento de la enfermedad en 3-6 semanas.

Leflunomida

Mecanismo de acción. Inhibe de forma irreversible la enzima crítica para la síntesis de uridinmonofosfato (UMP). También afecta la función de los linfocitos tanto *in vivo* como *in vitro*.

Acciones farmacológicas: enlentece el proceso de degradación articular.

Farmacocinética. Se administra por vía oral, con elevada biodisponibilidad (80-90%). Se transforma en su metabolito activo en el intestino, plasma e hígado. Posee alta unión a proteínas plasmáticas (> 99%) y una semivida de 14 días. Se elimina lentamente con las heces y la orina.

Efectos adversos. Los más frecuentes son la *diarrea* (33%), las *erupciones cutáneas* y el *prurito* dosis dependientes (24%), así como el *aumento reversible de las transaminasas* (15%) y *alopecia* (8%). Menos frecuentes son la *leucopenia*, *pancitopenia* (<1%) o *hepatotoxicidad*. Es teratogénica en animales, por lo que debe evitarse durante el embarazo.

Aplicaciones terapéuticas. Se utiliza en el tratamiento de la *granulomatosis de Wegener*, y se está evaluando su utilidad en el tratamiento del *lupus eritematoso sistémico* y de la *uveítis*. En la *artritis reumatoide* se utiliza una dosis inicial de 100 mg/día durante 3 días, para luego disminuirla a 10-20 mg/día, manteniéndose el efecto, al menos, durante 2 años.

Sulfasalazina

Las características farmacológicas de las sulfamidas se explican en el capítulo 45.

Mecanismo de acción. Se hidroliza en el intestino en 5-aminosalicílico (salicilato) y en sulfapiridina (sulfamida) con efecto antibacteriano, hipogammaglobulinémico e inhibidor de la proliferación de linfocitos B. También inhibe la enzima que transforma el 10-formil-FH₄ a FH₄, aumentando la síntesis de la adenosina.

Acciones farmacológicas. Propiedades inmunodepresoras y antiinflamatorias.

Farmacocinética. Se absorbe en el intestino delgado (20-30%), se distribuye bien sin atravesar la barrera hematoencefálica. Se elimina por la bilis sin metabolizar, y en pequeñas cantidades por la orina. La sulfapiridina se absorbe en el colon, metabolizándose en el hígado por acetilación o hidroxilación. Atraviesa la barrera placentaria y se encuentra en la leche materna, pero no es necesario modificar el tratamiento durante el embarazo y la lactancia.

Efectos adversos. La mayoría de ellos aparece durante las 4-6 primeras semanas del tratamiento y son más frecuentes en los acetiladores lentos, que presentan mayores concentraciones plasmáticas de la sulfamida. Las más habituales son las *erupciones cutáneas*, *molestias gastrointestinales*, *cefaleas*, *anorexia* y *fiebre*. Menos frecuentes son los *trastornos hematológicos*, la *elevación de las transaminasas* y la *oligospermia*.

Aplicaciones terapéuticas. Se utiliza en la *enfermedad inflamatoria intestinal crónica* y la *artritis reumatoide* (2 g/día por vía oral).

Cuidados de enfermería. Advertir al paciente sobre la posible tinción rojiza de la orina.

Antipalúdicos (cloroquina e hidroxicloroquina)

Las características farmacológicas de los fármacos antipalúdicos se exponen el capítulo 55.

Mecanismo de acción. No está muy claro, pero por sus propiedades inmunomoduladoras inhiben la presentación del antígeno, la proliferación linfocitaria, la síntesis de IL-1 y TNF por los macrófagos, y la quimiotaxis de los leucocitos.

Acciones farmacológicas. Se utilizan como antipalúdicos y antirreumáticos.

Farmacocinética. Se absorbe bien por vía oral, se elimina por la orina en su mayor parte sin metabolizar (70%) y su vida media de eliminación durante el tratamiento crónico es de 6-7 días.

Efectos adversos. Los más frecuentes son las *alteraciones cutáneas*, *hematológicas*, *gastrointestinales* y *neuromusculares*. Pueden originar desde *infiltrado corneal*, reversible al suspender el tratamiento, hasta *retinopatías* que pueden causar ceguera, así como también exacerbar o precipitar *porfiria* y *miastenia grave*, y empeorar la *psoriasis*.

Aplicaciones terapéuticas. Tratamiento de la *malaria* y el *lupus eritematoso*. También en la *artritis reumatoide* (cloroquina 250 mg/día, hidroxicloroquina 200-400 mg/día), teniendo en cuenta que la obtención de respuesta es lenta (4-12 meses). Su uso está contraindicado en pacientes con déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD), hepatopatías y embarazadas.

Cuidados de enfermería. Informar al paciente que debe comunicar cualquier alteración visual (fotofobia, dificultad para ver los objetos enteros, disminución en la visión nocturna, pérdida de la visión periférica) y la necesidad de realizar controles oftalmológicos cada 3-6 meses.

Sales de oro

Son compuestos orgánicos en los que el átomo de oro está unido a un átomo de azufre (grupo aurotio). Pueden ser de uso parenteral, hidrosolubles, como el aurotiomato sódico, y de uso oral, liposolubles, como la auranofina.

Mecanismo de acción. Se desconoce, aunque se sabe que inhiben la fagocitosis, la agregación y la generación del ión superóxido de los polimorfonucleares. También actúan sobre los linfocitos B, reduciendo las concentraciones séricas de inmunoglobulinas, inmunocomplejos y factor reumatoide, y su efecto sobre los linfocitos T está menos claro.

Acciones farmacológicas. Carecen de acción analgésica y antiinflamatoria directa, pero tras un período de latencia variable (3-9 meses) disminuyen el dolor y la inflamación articular, la rigidez matutina y aumentan la fuerza prensil de la mano. Se cree que también enlentecen la erosión ósea articular.

Farmacocinética. Se administran por vía oral o intramuscular; tienen una fase de distribución rápida de 2 días y otra lenta muy prolongada, y se unen a proteínas

plasmáticas en proporción elevada (95%). Los compuestos que se administran por vía oral se eliminan por las heces (85%) y los que se administran por vía intramuscular por vía renal (90%). Atraviesan la barrera placentaria y se eliminan en la leche materna en un 20%.

Efectos adversos. Pueden ocurrir durante el tratamiento o muchos meses después de suspenderlo, y se relacionan con el contenido total acumulado en el cuerpo. Los preparados por vía oral causan *alteraciones gastrointestinales* (43%), *erupciones cutáneas* (25%), *prurito*, *úlceras orales* y *corneales*, y *queratitis*. Por vía parenteral (mejor tolerada), los más frecuentes son las *erupciones cutáneas* (39%) acompañadas de *prurito* de diferente tipo y gravedad (eritema simple, erupción eritematoscamosa, dermatitis exfoliativa), y *estomatitis* acompañada de sabor metálico. Una complicación grave es la *nefropatía* por depósito de inmunocomplejos (desaparece al suspender el tratamiento). Las *alteraciones hematológicas* son raras pero graves (trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, aplasia medular). Otras reacciones son: *fatiga*, *neumonitis* (infiltrados pulmonares intersticiales), *neuropatía periférica* y *hepatopatía*, lo que las contraindica en pacientes con patología hepática, renal o hematológica, así como en ancianos, embarazadas y durante la lactancia.

Aplicaciones terapéuticas. Por vía parenteral en la *artritis reumatoide*, iniciándose con dosis de 10, 15, 25 y 50 mg, para continuar con 50 mg/semana y hasta un máximo acumulado de 1 g. Si es eficaz, la dosis puede reducirse a 50 mg al mes. Por vía oral la dosis es de 3 mg 1-2 veces/día. Otras indicaciones son la *artritis psoriásica* y la *artritis reumatoide juvenil*.

Cuidados de enfermería. El paciente debe saber que ha de comunicar rápidamente la aparición de erupciones cutáneas, hematuria o hemorragias. Tras la administración parenteral el paciente debe reposar unos minutos para evitar mareos, rubor, náuseas, aumento de la sudoración, sensación de desmayo o debilidad.

FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

Se utilizan cuando no pueden emplearse los de primera línea. Incluye fármacos inmunosupresores y citotóxicos, así como penicilamina, que no se usa por su elevada toxicidad (v. caps. 56-57).

Ciclosporina, ciclofosfamida, azatioprina

Mecanismo de acción. Inhiben la activación y proliferación de los linfocitos T, la producción de citocinas (ciclosporina), función de los linfocitos B y *natural killers* (azatioprina, ciclofosfamida).

Acciones farmacológicas. Tienen acción citotóxica e inmunosupresora.

Farmacocinética. Se administran por vía oral con buena biodisponibilidad (excepto la ciclosporina, mejorando

en microemulsión), sufren metabolismo hepático y eliminación renal.

Efectos adversos. *Deterioro renal e hipertensión* con ciclosporina, *oncogenicidad*, *citopenia*, *teratogénesis* y *hepatotoxicidad* con azatioprina, y *depresión de la médula ósea*, *cistitis hemorrágica*, *toxicidad hepática*, *carcinogénesis* y *esterilidad* con ciclofosfamida.

Aplicaciones terapéuticas. Tratamiento de algunas *enfermedades autoinmunes*, como preventivos de rechazos en *trasplantes*, y en diversos *procesos neoplásicos*. En la *artritis reumatoide* la dosis inicial es de 50 mg/día, aumentando progresivamente hasta 3-5 mg/kg/día (ciclosporina), 75-150 mg/día (ciclofosfamida) y 150 mg/día (azatioprina).

Cuidados de enfermería. Al inicio del tratamiento con ciclosporina debe monitorizarse la presión arterial semanalmente y después cada 2-4 semanas, y mantener una buena hidratación para reducir la toxicidad renal.

Penicilamina

La penicilamina es un tiol aislado como producto de la hidrólisis de la penicilina. En la actualidad apenas se utiliza por su escasa eficacia y la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas (presentes en el 50% de los pacientes), que obligan a una supervisión continua. Por su acción quelante se utiliza en las *intoxicaciones por metales pesados*, en la *enfermedad de Wilson* y en la *cistinuria*.

MODIFICACIONES DE LA RESPUESTA BIOLÓGICA AL TNF- α E IL-1

En este grupo se incluyen el etanercept, el infliximab, el adalimumab y la anakinra. Su eficacia es la mayor alcanzada hasta el momento, pero sus reacciones adversas no son bien conocidas. Se utilizan en *artritis reumatoide* moderada o grave que no responde a otros tratamientos. Es preciso conocer mejor su toxicidad y reducir su elevado coste.

Etanercept

Mecanismo de acción. Se fija al TNF- α e interfiere su unión con los receptores.

Acciones farmacológicas. Disminuye la inflamación y retrasa la erosión ósea.

Farmacocinética. Se administran 25 mg (2 veces/semana) por vía subcutánea, con buena biodisponibilidad (60%) y lenta absorción. Se elimina por el sistema reticuloendotelial con una vida media de 70 h.

Efectos adversos. Eritema, prurito, dolor o inflamación en la zona de inyección (> 40%), infecciones respiratorias leves (29%), cefaleas, rinitis, síntomas gripales, diarreas y náuseas. Se han comunicado 10 casos de discrasias sanguíneas, la mitad fatales.

Interacciones farmacológicas. No debe administrarse con otros antirreumáticos, excepto con metotrexato. Puede disminuir la respuesta de la vacuna de la hepatitis.

Cuidados de enfermería. Comunicar al paciente que las reacciones en el punto de punción pueden durar 3-5 días. El vial debe reconstituirse con 1 ml de agua para inyección, evitando la formación de espuma; si ésta se forma, voltear el vial suavemente. La solución debe ser clara y libre de partículas en suspensión, e inyectarse tan pronto como sea posible, evitando zonas enrojecidas, induradas, magulladas o doloridas. No debe mezclarse con otras soluciones ni usar otros diluyentes. El paciente no debe recibir vacunas durante el tratamiento y comunicar cualquier síntoma de infección de las vías respiratorias.

Infliximab y adalimumab

Se trata de dos anticuerpos monoclonales dirigidos contra el TNF- α . El infliximab es una proteína 75% humana y 25% murina, y el adalimumab es 100% humana. Se administran junto a metotrexato y el adalimumab también puede administrarse solo.

Farmacocinética. El infliximab se administra lentamente por vía intravenosa, y se desconoce el grado de distribución tisular; su vida media es variable y larga (8-10 días). El adalimumab se administra por vía subcutánea, su biodisponibilidad es del 64% y su vida media es de 2 semanas.

Efectos adversos. Para el *infliximab*, reacciones a la infusión (17%) como *fiebre*, *escalofríos*, *urticaria*, *cefaleas*, *dolor torácico* o *hipotensión*, que suelen ceder disminuyendo la velocidad de infusión o administrando paracetamol o broncodilatadores. Para el *adalimumab*, semejantes a las del infliximab y el etanercept. También se ha observado una mayor incidencia de *infecciones graves y atípicas* (tuberculosis, neumonía).

Anakinra

Es un polipéptido recombinante, análogo estructural y no glicosilado, de los receptores de la IL-1. Se utiliza en casos de *artritis reumatoide moderada a grave*, combinada con metotrexato cuando la respuesta a éste no es la adecuada. Su coste es elevado.

Mecanismo de acción. Antagoniza la actividad biológica de la IL-1.

Acciones farmacológicas. Es antiinflamatorio y detiene la destrucción del cartílago y la resorción ósea.

Farmacocinética. Se administra por vía subcutánea (100 mg/día), su semivida es de 4-6 h, disminuyendo su aclaramiento en presencia de insuficiencia renal.

Efectos adversos. *Dolor* y *reacciones cutáneas* en la zona de inyección, *hipersensibilidad* (que obliga a la suspensión del tratamiento), *cefaleas* y *leucopenia* (con o sin agranulocitosis). Facilita la aparición de *infecciones* o el agravamiento de las ya presentes.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Es importante explicar al paciente que la mejoría clínica no se observa hasta que transcurren 4-6 meses después de iniciado el tratamiento, por lo que debe insistirse en la importancia de su cumplimiento.
- Conviene recordar al paciente la importancia de controles hematológicos frecuentes mientras dure el tratamiento con estos fármacos.
- Informar al paciente que durante el tratamiento con sulfasalazina la orina puede teñirse de color rojizo.
- Comentar al paciente las posibles alteraciones visuales con el uso de antipalúdicos, así como la necesidad de controles oftalmológicos.
- El paciente en tratamiento con sales de oro debe saber que ha de comunicar la presencia de reacciones cutáneas, hemorragias o hematuria.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Feria M. Fármacos analgésicos-antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla AM, editores. *Farmacología humana*. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 375-408.

Grupo GUIPCAR. Madrid: Guía de Práctica Clínica para el manejo de la Artritis Reumatoide en España. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2001.

Hoekstra M, Haagsma CJ, Neef C, Proost HJ, Knuif T, Van der Laar M. Bioavailability of high dose methotrexate: oral versus subcutaneous administration. *J Rheumatol*. 2004;31:645-8.

- Hoekstra M, Haagsma CJ, Neef C, Proost HJ, Knuif T, Van der Laar M. Splitting high-doses oral methotrexate improves bioavailability: a pharmacokinetic study in patients with RA. *J Rheumatol*. 2006;33:481-5.
- Jarvis B, Faulds D. Etanercept: A review of its use in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 1999;57:946-66.
- Kalden JR, Schattenkirchner M, Sorensen H, Emery P, Deighton C, Rozman B, et al. The safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year follow up study. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1513-20.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associates with infliximab, a tumor necrosis factor-alpha neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345:1098-104.
- Klinger G, Morad Y, Westall CA, Laskin C, Spitzer KA, Koren G, et al. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. *Lancet*. 2001;358:813-4.
- Kremer JM. Rational use of new and existing disease-modifying agents in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2001;134:695-706.
- Markham A, Lamb HM. Infliximab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2000;59:1341-59.
- O'Dell JR, Petersen K, Leff R, Palmer W, Schned E, Blakely K, et al. Etanercept in combination with sulfasalazine, hydroxychloroquine, or gold in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33:213-8.
- Östör AJK, Chilvers ER, Somerville MF, Lim AYN, Lane SE, Crisp AJ, et al. Pulmonary complications of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33:622-8.



CASOS CLÍNICOS

31. Un paciente con artritis reumatoide en tratamiento acude a la consulta de su centro de salud algo inquieto. Explica que últimamente tropieza con los objetos y que no se atreve a salir por la noche, ya que apenas puede ver. ¿A qué pueden deberse los problemas de visión?
32. Un varón de 32 años con artritis reumatoide en tratamiento con infliximab y sin otro antecedente personal de interés, acude a su centro de salud por fiebre y exantema vesicular generalizado muy pruriginoso. Nos cuenta que hace 15 días estuvo en contacto con un niño pequeño que estaba afectado por varicela y que él no la pasó de pequeño. Se le diagnostica varicela. Pasados unos días, vuelve a la consulta debido a que la fiebre no remite, presenta disnea y tos improductiva. En la radiografía de tórax se aprecia infiltrado bilateral intersticial. ¿Cuál puede ser la causa?
33. Una mujer de 74 años con artritis reumatoide en tratamiento con metotrexato ingresa en el hospital para una operación de varices. El médico residente, al pautar el tratamiento, pone en la hoja de unidosis «pauta habitual de metotrexato, 10 mg». La enfermera pasa el tratamiento como «metotrexato 10 mg por vía oral 1-0-0». A los 9 días de estar ingresada, la paciente desarrolla mucositis y su análisis revela pancitopenia. ¿A qué puede deberse este cuadro?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

85. **La artritis reumatoide puede tratarse con:**
- Aurotiomalato sódico.
 - Corticoides como la aldosterona.
 - Metotrexato.
 - Hidroxicloroquina.
 - Todas las repuestas son correctas.
86. **¿Cuál de las siguientes afirmaciones acerca del metotrexato *no* es correcta?**
- Es el tratamiento de elección en la artritis reumatoide moderada a grave.
 - Es un antagonista del ácido fólico.
 - Aumenta la síntesis de adenosina, que posee efecto antiinflamatorio.
 - Facilita la aparición de infecciones e incrementa la gravedad de las ya existentes.
 - Se administra por vía oral, subcutánea o intramuscular.
87. **Entre las reacciones adversas de la leflunomida *no* se suele encontrar:**
- Neumonitis.
 - Elevación de las transaminasas.
 - Diarreas.

- d) Alopecia.
- e) Las respuestas a) y c) son correctas.

88. Las sales de oro:

- a) Poseen acción analgésica y antiinflamatoria directa.
- b) Son fármacos de segunda línea.
- c) Se utilizan en formas hidrosolubles y liposolubles.
- d) Su reacción adversa más frecuente por vía parenteral son las diarreas.
- e) No atraviesan la placenta, y pueden utilizarse durante el embarazo.

89. Sobre la sulfasalazina *no* podemos decir que:

- a) Es una combinación entre un salicilato y una sulfamida.
- b) Se administra por vía oral, siendo la dosis de mantenimiento 2 g/día.
- c) Las reacciones adversas son más frecuentes en los acetiladores lentos.
- d) Se utiliza en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.
- e) Entre sus reacciones adversas más graves se encuentran las retinopatías, que pueden acabar en ceguera.

90. Sobre los modificadores de las respuestas biológicas del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleucina 1 (IL-1) es falso que:

- a) Sus reacciones adversas aún no son bien conocidas y su coste es elevado.
- b) El etanercept interfiere la unión del TNF- α con sus receptores.
- c) El infliximab, el adalimumab y la anakinra son anticuerpos monoclonales dirigidos contra el TNF- α .
- d) El inicio de sus efectos puede observarse en unas semanas.
- e) Todas son correctas.

ANTIEPILÉPTICOS

J.A. González Correa, A. Madrid Rodríguez, J. Muñoz Marín y E. Martín Auriolés

OBJETIVOS

- Identificar las características etiopatogénicas de la enfermedad y el tratamiento farmacológico en función del tipo de epilepsia.
- Conocer los distintos fármacos antiepilépticos, sus características farmacocinéticas y los efectos adversos e interacciones más frecuentemente relacionadas con su uso.
- Conocer la importancia y los procedimientos para la realización de una adecuada monitorización de estos fármacos.
- Conocer el correcto uso de estos fármacos en situaciones especiales: embarazo, pediatría y geriatría.

INTRODUCCIÓN

Es una de las principales enfermedades neurológicas crónicas, junto a la enfermedad de Parkinson y los accidentes cerebrovasculares. Se caracteriza por episodios críticos recurrentes denominados *crisis* o *ataques epilépticos*. La incidencia oscila entre 25-50 nuevos casos por 100.000 habitantes, y es máxima en la infancia, presentando una meseta entre los 15 y 65 años, y volviendo a aumentar en el anciano. La prevalencia oscila entre 4 y 8/1.000, observándose en los últimos años un incremento en las personas de edad avanzada. La incidencia por sexos es similar.

En la tabla 16-1 se recoge la *Clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia*. Esta clasificación de las crisis está basada en la descripción clínica y los patrones electroencefalográficos. A su vez, tiene en cuenta factores como la edad, tipo de crisis, la presencia o ausencia de lesión neurológica de base e historia familiar.

La *crisis convulsiva generalizada* es aquella en la que la pérdida de conciencia se produce desde el primer instante del ataque, y las manifestaciones motoras, si las hay, afectan a las cuatro extremidades; mientras que las *crisis parciales* afectan en un principio a una pequeña parte del cerebro, dando lugar a las manifestaciones clínicas que reflejan las funciones de la zona afectada (motores, sensoriales, psíquicos). Pueden ser simples (sin afectación del nivel de conciencia), complejas (con alteración de la conciencia) y pueden generalizarse de forma secundaria, por lo que resulta muy difícil distinguirlas de las primarias generalizadas.

Los síndromes epilépticos se dividen en tres grupos: *a)* epilepsias idiopáticas o primarias, en las que la influencia genética suele ser mayor; *b)* epilepsias sintomáticas o secundarias, cuya etiología es conocida y demostrable, y *c)* epilepsias criptogenéticas, que se supone que son sintomáticas, pero cuya etiología no se puede demostrar. Las epilepsias idiopáticas y criptogenéticas constituyen el 70% de casos del total de esta enfermedad.

La crisis epiléptica es una descarga paroxística, excesiva, de gran número de neuronas, como consecuencia de un desequilibrio entre mecanismo excitador e inhibidor. En la aparición de las crisis estarían involucrados los siguientes aspectos: *a)* generación de descargas; *b)* amplificación y propagación de la señal por parte de los recep-

TABLA 16-1. Clasificación de las crisis según la Liga Internacional contra la Epilepsia

1. Crisis parciales o focales
a) Simples (signos motores, sensoriales, autónomos o psíquicos)
b) Complejas (ataques psicomotores o del lóbulo temporal)
c) Secundariamente generalizadas
2. Crisis generalizadas
a) Ausencias típicas (pequeño mal) y atípicas
b) Tónico-clónicas (gran mal)
c) Mioclónicas
d) Tónicas
e) Clónicas
f) Atónicas
g) Espasmos infantiles
3. Estado epileptico
a) Tónico-clónico
b) Ausencia
c) Epilepsia parcial continua
4. Patrones de recurrencia
a) Esporádico
b) Cíclico
c) Reflejo (fotomioclónico, somatosensorial, musicógeno, de lectura)

tores para N-metil-D-aspartato (NMDA), que traducen la capacidad del sistema excitador glutamatérgico, y *c*) capacidad del sistema inhibitor gabaérgico para regular la actividad de los receptores NMDA, impedir el origen de la descarga y controlar su propagación.

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIEPILEPTICOS

La terapia farmacológica constituye la base del tratamiento actual de la epilepsia. La mayoría de los pacientes epilépticos (55-60%) responde al tratamiento en monoterapia; pero alrededor de un 20% necesita la asociación de diversos fármacos para el control de sus crisis, y el 20% restante no responde a los tratamientos farmacológicos, entre éstos el 1-3% son candidatos a cirugía.

La elección del fármaco depende del tipo de crisis y del síndrome epiléptico (tabla 16-2). Normalmente se comienza a tratar a los pacientes que presentan más de una crisis no provocada durante un corto período. Hay que elegir el fármaco con menos efectos secundarios y, a la vez, el que menos afecte a las funciones cognitivas. La dosis se establecerá de forma individualizada, y si tras un tiempo razonable no se consigue control, se irá aumentando de forma paulatina hasta el máximo tolerable por el paciente, y en caso de continuar mal el control, se añadirá un segundo fármaco, intentando disminuir progresivamente la dosis del primero para mantener al paciente en monoterapia. Se deben agotar las posibilidades de la monoterapia antes de plantearse el uso de varios fármacos.

TABLA 16-2. Fármacos antiepilépticos de elección según el tipo de crisis

Crisis parciales o focales
<i>Simples:</i>
Difenilhidantoína
Fenobarbital
Carbamacepina
<i>Complejas:</i>
Difenilhidantoína
Fenobarbital
Valproato
Crisis parciales secundariamente generalizadas
Difenilhidantoína
Carbamacepina
Fenobarbital
Valproato
Crisis generalizadas primarias
Valproato
Difenilhidantoína
Carbamacepina
Fenobarbital
Crisis generalizadas mioclónicas
Valproato
Benzodiacepinas (clonazepam, clobazam)
Fenobarbital
Difenilhidantoína
Ausencias infantiles
Etosuximida
Valproato
Crisis atónica
Valproato
Clonazepam
Etosuximida

En los casos en que se requieren tres o más fármacos por falta de respuesta al tratamiento, podemos decir que nos encontramos con una epilepsia resistente al fármaco.

Desde un punto de vista muy simple, los antiepilépticos se pueden clasificar en varios grupos: *a) primera generación* (fenitoína o difenilhidantoína, fenobarbital, primidona y etosuximida); *b) segunda generación* (carbamacepina, oxcabacepina, ácido valproico y algunas benzodiacepinas, como diazepam, clonazepam o clobazam), y *c) nuevos antiepilépticos* (vigabatrina, lamotrigina, gabapentina, topiramato, felbamato, tiagabina, levetiracetam).

Fenitoína

Mecanismo de acción. Inhibe los canales de sodio.

Farmacocinética. En la tabla 16-3 se recogen algunas de las características farmacocinéticas de los antiepilépticos de primera y segunda generación, y en la tabla 16-4 los rangos terapéuticos de las concentraciones plasmáticas de antiepilépticos clásicos.

TABLA 16-3. Características farmacocinéticas y dosificación de los antiepilepticos clásicos

	Fenitoína	Fenobarbital	Etosuximida	Carbamazepina	Ácido valproico
Parámetros farmacocinéticos					
BO (%)	> 95	90	100	80	> 95
t _{máx} (h)	3-12	1-6	1-4	2-8	1-4
Vd (l/kg)	0,8-1	0,6-1	0,7	0,8-1,4	0,1-0,3
Unión proteínas (%)	90	50	< 5	75	85-95
Semivida (h)	15-120	50-120	30-60	10-40	6-18
% renal (inalterado)	< 5	20-50	20	< 1	< 4
% metabolizado (P-450)	90	30	65	65	10
Metabolitos activos (%)	No	No	No	Sí	Sí
Tiempo nivel estable (días)	5-21	10-21	7-12	3-7	2-4
Interacciones farmacocinéticas					
Afecta a otros fármacos	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Se ve afectado por otros fármacos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Dosificación (mg/kg)					
Inicial	15-20	15-20	—	—	15-20
De mantenimiento					
Adultos	4-6	2-3	15-30	8-16	20-30
Niños	5-10	3-6	20-40	15-30	30-60
Número de tomas	2 (1)	1 (2)	2	2 (3)	2 (3)

BO: biodisponibilidad oral; t_{máx}: tiempo que tarda en alcanzarse la concentración máxima; Vd: volumen de distribución.

TABLA 16-4. Rangos de las concentraciones plasmáticas de los antiepilepticos habitualmente monitorizados

Fármaco	Rango de concentraciones plasmáticas
Carbamazepina	4-8 (12) mg/l
Fenitoína	(5) 10-20 (25) mg/l
Etosuximida	40-80 (100) mg/l
Fenobarbital	10 (15)-25 (40) mg/l
Primidona	5-10 mg/l
Valproato sódico	50-100 (150) mg/l

Efectos adversos. A dosis terapéuticas habitualmente se tolera bien, aunque puede dar lugar a *letargia, movimientos anormales, confusión mental y alteraciones cognitivas*. A concentraciones por encima del intervalo terapéutico puede causar *nistagmo, ataxia, disartria y encefalopatía*. Con cierta frecuencia puede producir *exantema* y elevación de las transaminasas y, ocasionalmente, *reacciones idiosincrásicas graves*, como hepatitis (usualmente se inicia a los 30 días del comienzo del tratamiento y aparece en menos del 1% y se asocia a un 12% de mortalidad), dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, contractura de Dupuytren, reacciones tipo lupus y anemia megaloblástica.

La terapia a largo plazo puede causar *hiperplasia gingival, acné, hirsutismo* e hipertrofia del tejido subcutáneo facial, dando lugar a una *facies típica*.

Interacciones farmacológicas. Pueden ocurrir como resultado de alteraciones en la absorción o en el metabolismo del fármaco (comúnmente por interferencia con el sistema enzimático citocromo P450). Reduce de forma importante las concentraciones séricas de carbamazepina, etosuximida, valproato, felbamato, lamotrigina, tiagabina y topiramato, por lo que se necesitan dosis más altas de estos antiepilepticos; por el contrario, suele aumentar las concentraciones de fenobarbital. A su vez, las concentraciones de fenitoína son aumentadas por el felbamato y el topiramato y reducidos por la vigabatrina. La carbamazepina puede aumentar o reducir las concentraciones de fenitoína y el fenobarbital puede aumentarlos inicialmente pero suele reducirlos con el tratamiento crónico. No se producen interacciones con el uso combinado de fenitoína y gabapentina. Otras interacciones se recogen en las tablas 16-5 y 16-6.

Aplicaciones terapéuticas y posología. Es el fármaco de elección en el *tratamiento de crisis tónico-clónicas* y de *crisis parciales simples y complejas*, aunque en éstas está siendo sustituido en parte por carbamazepina y valproato, fundamentalmente en niños y mujeres, por sus menores efectos secundarios. Se considera también como fármaco de elección en el *estado epiléptico*, por la posibilidad de administración intravenosa y por no potenciar la depresión del sistema nervioso central (SNC) producida por los fármacos administrados previamente para su tratamiento (benzodiazepinas).

TABLA 16-5. Fármacos que aumentan o disminuyen las concentraciones de fenitoína y carbamacepina

Carbamacepina		Fenitoína	
↑ Concentración	↓ Concentración	↑ Concentración	↓ Concentración
Cimetidina	Fenobarbital	Cimetidina	Antiácidos
Isoniacida	Fenitoína	Isoniacida	Etanol
Eritromicina	Primidona	Cloranfenicol	Nicotina
Troleandomicina	Valproato	Clordiacepóxido	Fenobarbital
Fenitoína		Disulfiram	Fenotiacinas
Verapamil		Halotano	Fenilbutazona
Fluritromicina		Fenilbutazona	Heparina
Diltiacem		Propranolol	Salicilatos
Nicotinamida			Valproato
Imipramina			

TABLA 16-6. Fármacos que pueden perder efectividad o disminuir sus concentraciones al usarlos con carbamacepina o fenitoína

Administración con carbamacepina	Administración con fenitoína
Doxiciclina	Carbamazepina
Fenobarbital	Dicumarol
Fenitoína	Doxiciclina
Warfarina	Ácido fólico
Valproato	Haloperidol
Anticonceptivos orales	Anticonceptivos orales
Corticoides	Teofilina
Ciclosporina	Vitamina D

En adultos se comienza con 5 mg/kg/día en una sola dosis o dos dosis diarias, si fueran necesarios más de 400 mg/día. En los niños se suelen requerir dosis más altas, y es preferible administrarlas a intervalos de 12 h.

Fenobarbital

Mecanismo de acción. Parece ser que a nivel postsináptico produce una inhibición gabaérgica y reducción de la excitación colinérgica o glutamatérgica.

Efectos adversos. En adultos, *somnolencia, depresión, fatiga y apatía*; en niños, *bajo rendimiento escolar, insomnio, alteración de la memoria y agresividad*.

En tratamientos de larga duración pueden aparecer *alteraciones del tejido conectivo* que deben hacer considerar la retirada del fármaco.

Interacciones farmacológicas. Es el inductor enzimático por excelencia, aumentando el metabolismo de fármacos liposolubles. El fenobarbital reduce las concentraciones de muchos fármacos, como anticonceptivos orales, corticoides y anticoagulantes orales. También reduce las concentraciones de carbamacepina, etosuximida, valproato, felbamato, lamotrigina, tiagabina y topiramato. A su vez, la fenitoína, el valproato y el felbamato aumentan las concentraciones de fenobarbital. El riesgo de depresión respiratoria del fenobarbital es potenciado por las benzodiacepinas y el alcohol. Sus concentraciones son disminuidas por el ácido fólico y las fenotiazinas, y aumentados por la acetazolamida.

Aplicaciones terapéuticas y posología. *Convulsiones tónico-clónicas generalizadas.* En niños, por sus efectos indeseables sobre la esfera cognitiva, ha sido sustituido, casi completamente, por la carbamacepina o el valproato. En el anciano es conveniente evitarlo.

Se suele comenzar con 50 mg/día en adultos y 4 mg/kg/día en niños, y aumentar de forma gradual hasta 100-200 mg/día, en una sola dosis nocturna, para minimizar su efecto sedante.

Primidona

Se metaboliza a fenobarbital y feniletilmalonamida. Es peor tolerado que el fenobarbital y con eficacia no superior, por lo que su uso clínico es escaso.

Etosuximida

Efectos adversos. *Alteraciones gastrointestinales* (náuseas, dolor abdominal, vómitos), *del SNC* (letargia, temblor, ataxia, que no suelen correlacionarse con el nivel plasmático), y *discrasias sanguíneas* (poco frecuentes, pero con un pésimo pronóstico).

Interacciones farmacológicas. El alcohol puede aumentar sus efectos sedantes. Las concentraciones de etosuximida pueden ser reducidas por la carbamacepina, la fenitoína y el fenobarbital; el valproato puede aumentar las concentraciones de etosuximida.

Aplicaciones terapéuticas y posología. Se utiliza en *ausencias típicas* y en algunas *mioclonías*. Es conveniente comenzar con dosis bajas y aumentar de forma gradual según respuesta clínica hasta 15-30 mg/kg/día en adultos y 20-40 mg/kg/día en niños.

Carbamacepina

Mecanismo de acción. Bloquea las descargas de alta frecuencia, inhibiendo la entrada de sodio.

Efectos adversos. Se relacionan con las concentraciones séricas e incluyen *ataxia*, *mareos*, *vértigo*, *diplopía* y *visión borrosa*, los cuales se minimizan dividiendo la dosis diaria. Otros efectos adversos incluyen *náuseas*, *vómitos*, *diarrea* y *estreñimiento*. Hay que tener en cuenta que el pico plasmático que se produce tras 2 h de su ingesta puede dar lugar a efectos secundarios en el SNC. Un alto número de pacientes presenta *alteraciones de las transaminasas hepáticas* que no requieren la supresión de la medicación. Puede producir *reacciones idiosincrásicas* (exantema morbiliforme en un 10%, leucopenia discreta), *arritmias cardíacas* y *discinesias orofaciales*.

El efecto secundario más grave es la depresión de la médula ósea con *anemia aplásica* o *agranulocitosis*, aunque es extremadamente raro (1:200.000). Se deben realizar controles hematológicos periódicos y se retirará el fármaco en pacientes que presenten leucocitos < 2.000/mm³. Otros efectos secundarios son: *hepatitis* y reacciones cutáneas graves como *dermatitis exfoliativa* y *síndrome de Stevens-Johnson* (1:10.000), que requieren la supresión de la medicación.

Interacciones farmacológicas (tablas 16-5 y 16-6). La ox-carbacepina se ha comenzado a utilizar en el tratamiento de crisis parciales. Tiene efectos secundarios más leves que la carbamacepina, y no se han descrito hepatotoxicidad ni alteraciones hematológicas.

Aplicaciones terapéuticas y posología. Es el fármaco más utilizado en *crisis parciales* y secundariamente *generalizadas*. Puede empeorar las crisis de ausencias, crisis mio-clónicas y atónicas. Suele comenzarse con 200 mg/día en el adulto, aumentando hasta eficacia, alcanzar niveles terapéuticos o aparición de toxicidad (habitualmente con 400-800 mg/día). Debido a su vida media corta, se debe tomar tres veces al día.

Valproato

Mecanismo de acción. Inhibe los canales de sodio y facilita la acción del ácido gammaaminobutírico (GABA), a través de un doble mecanismo aumentando su síntesis y reduciendo su degradación.

Efectos adversos. Por lo general es bien tolerado. Es el antiepileptico clásico que menos sedación ocasiona. Las más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales (menores con los preparados de liberación retardada). Otros efectos, relacionados con la dosis son: temblor intencional, que puede ser grave, aumento de peso por estimulación del apetito, pérdida o debilidad del cabello (usualmente transitoria) e irregularidades menstruales, incluso amenorrea.

La *hepatotoxicidad* y la *trombocitopenia* son muy raras, pero se han descrito y se recomienda la realización de controles hematológicos periódicos. Otro síndrome asociado al uso de ácido valproico es la *encefalopatía*, no dependiente de la dosis y que puede aparecer con dosis bajas. Está relacionada con la hiperamonemia, y se pueden detectar alteraciones mentales graves y alteraciones en el electroencefalograma.

Interacciones farmacológicas. El ácido valproico inhibe varios procesos metabólicos hepáticos, tales como oxidación, conjugación y epoxidación. Disminuye el metabolismo de la fenitoína (puede dar lugar a toxicidad por fenitoína en ausencia de concentraciones plasmáticas elevadas), carbamacepina epóxido, fenobarbital (la somnolencia puede hacer necesaria la reducción de la dosis de fenobarbital) y lamotrigina. A su vez, la fenitoína, el fenobarbital y la carbamacepina reducen de forma importante las concentraciones de valproato, y con frecuencia se necesita aumentar la dosis.

El ácido acetilsalicílico disminuye el metabolismo del valproato. Al no tener los mismos efectos inductores de la carbamacepina, la fenitoína y el fenobarbital, no reduce la eficacia de otros fármacos, como los anticonceptivos orales y los corticoides.

Aplicaciones terapéuticas y posología. Indicado en *convulsiones tónico-clónicas generalizadas* y *crisis parciales*, *ausencias* y *profilaxis de convulsiones febriles*. Es el más eficaz de los clásicos frente a *mioclonías*. De elección en las *epilepsias generalizadas idiopáticas de la infancia*, en el *síndrome de Lennox-Gastaut* y en el *síndrome de West*. La dosis de inicio en el adulto es de 500 mg/día, en una o dos tomas, incrementándose según la respuesta. Como necesita varias semanas para ser totalmente efectivo, la dosis no puede ser incrementada muy rápidamente.

No existe una relación clara entre las concentraciones plasmáticas, el efecto clínico y la toxicidad. Debido a que las variaciones plasmáticas a lo largo del día son importantes, la monitorización sistemática no es útil salvo que se correlacione con la situación clínica. La medición de las concentraciones debe hacerse siempre a la misma hora del día porque tiene un ritmo circadiano endógeno.

BENZODIACEPINAS

Facilitan la acción gabaérgica. A las dosis usadas en el tratamiento del estado epiléptico tienen un efecto similar a la carbamacepina, la fenitoína y el valproato sobre los canales de sodio.

Diazepam

Es efectivo y seguro como medida de primera elección en el *tratamiento de emergencia del estado epiléptico*, y se prefiere la vía intravenosa. La vía rectal puede ser adecuada en las *crisis prolongadas*, *crisis seriadas* o al *inicio del estado epiléptico* previamente a la asistencia médica, al igual que como *profilaxis de convulsiones febriles*. La dosis de diazepam recomendada en adultos es de 0,2-0,4 mg/kg/día.

Clonazepam

Indicado raramente como fármaco de primera elección. Produce tolerancia más lentamente que el clobazam. La dosis de clonazepam en el adulto es de 4 a 8 mg/día.

Es efectivo para controlar varias formas de *estado epiléptico*, incluyendo las *crisis tónico-clónicas generalizadas*, *ausencias*, *mioclonías*, etc. Una sola dosis de 1-4 mg suele ser suficiente para abolir el estado epiléptico.

Clobazam

Eficaz en el tratamiento de *crisis generalizadas primarias*, *crisis parciales*, *síndrome de Lennox-Gastaut* y *epilepsia refleja*. El intervalo de dosificación es muy amplio (5-30 mg). En la práctica habitual, lo usual es comenzar con 10 mg/día en una sola toma nocturna, y aumentar a 20-30 mg en una o dos tomas al día si fuese necesario.

ANTIÉPILÉPTICOS NUEVOS

No suelen utilizarse como primera opción de tratamiento. Su principal indicación es como coadyuvante de los de segunda generación (carbamacepina y valproato), en lugar de los de primera generación (fenobarbital y fenitoína), que son peor tolerados y presentan más interacciones.

Son útiles en epilepsias *parciales resistentes a otros tratamientos*. En general tienen buena tolerabilidad, aunque algunos pueden producir *reacciones idiosincrásicas graves*, con escasas interacciones.

Vigabatrina

Mecanismo de acción. Es un análogo del GABA, inhibe de forma irreversible la GABA-transaminasa. Como consecuencia de lo anterior, eleva las concentraciones de GABA en el cerebro y el líquido cefalorraquídeo.

Efectos adversos. La incidencia de efectos adversos es baja y raramente provocan la suspensión del tratamiento (5% de los casos). Son dependientes de la dosis y los más

comunes son: *somnolencia*, *vértigo* y *ataxia*, y en algunos casos *trastornos psiquiátricos graves*, que suelen aparecer en pacientes con antecedentes detectables en la anamnesis, y desaparecer tras la retirada del fármaco. En niños puede provocar *alteraciones de la conducta*, *hiperactividad* y *agitación*. Produce *reducción concéntrica del campo visual* por afectación de las células amacrinias de la retina.

Interacciones farmacológicas. No se metaboliza por el sistema microsomial hepático y se une poco a proteínas, sus interacciones farmacocinéticas son muy raras. Provoca una disminución en las concentraciones plasmáticas de fenitoína, y no afecta a las concentraciones plasmáticas del resto de antiepilépticos.

Aplicaciones terapéuticas y posología. Se suele asociar a otros antiepilépticos en *epilepsias parciales resistentes* a otros tratamientos (aunque se están consiguiendo resultados en monoterapia). También es útil en los *espasmos infantiles*. Es eficaz en el *síndrome de West*, donde puede considerarse de primera elección.

Se usa a una dosis de 2-3 g/día, incluso 4 g/día en epilepsias resistentes. No produce tolerancia. Dado que su eliminación es renal, para evitar toxicidad sería prudente reducir la dosis en ancianos o en pacientes con insuficiencia renal. Las concentraciones plasmáticas están relacionadas con la dosis, pero no hay correlación clara entre concentración plasmática y actividad clínica. Por esto, se cuestiona el uso de las concentraciones plasmáticas como guía para la dosificación, aunque sí pueden ser útiles para el control del cumplimiento y para valorar el riesgo de toxicidad. En la tabla 16-7 se recogen algunas características farmacológicas de los antiepilépticos nuevos.

Lamotrigina

Mecanismo de acción. Parece actuar estabilizando la membrana mediante un mecanismo fenitoína-like, bloqueando los canales de Na⁺ dependientes del voltaje e inhibiendo la liberación de glutámico sobre los canales de calcio, y por tanto, atenuando la excitación neuronal.

Efectos adversos. Los más comunes son *vértigo*, *diplopía*, *mareo*, *ataxia*, *cefalea*, *cansancio*, *somnolencia*, *náuseas* y *vómitos* (en estos estudios no se valora la posibilidad de efectos secundarios debidos a la combinación de varios fármacos).

En el 5% de los adultos aparecen *reacciones cutáneas tipo exantema* (la lamotrigina es el antiepiléptico que más se asocia a esta reacción adversa), que desaparecen a pesar de seguir con tratamiento, siendo éste el efecto secundario más importante.

Es el antiepiléptico que menos alteraciones produce sobre el ciclo menstrual. Se ha descrito que mejora la capacidad de atención y el estado de ánimo en niños con retraso psicomotor.

Interacciones farmacológicas. Sus niveles se reducen más de la mitad a causa de la fenitoína, la carbamacepina, el fenobarbital y la primidona, y son aumentados a más del doble por el valproato. Las concentraciones de

TABLA 16-7. Características farmacocinéticas y dosificación de los nuevos antiepilepticos

	Vigabatrina	Gabapentina	Lamotrigina
Parámetros farmacocinéticos			
BO (%)	60-80	35-60	98
t _{máx} (h)	1-2	2-3	1-3
Vd (l/kg)	1,1	0,8	0,7-1
Unión proteínas (%)	55	22-25	0
Semivida (h)	5-8	5-7	15-60
Metabolitos activos	No	No	No
Interacciones farmacocinéticas			
Afecta a otros fármacos	No	No	No
Se ve afectado por otros fármacos	No	No	Sí
Dosificación (mg/kg)	30-60	13-17	1-6

BO: biodisponibilidad oral; t_{máx}: tiempo que tarda en alcanzarse la concentración máxima; Vd: volumen de distribución.

carbamacepina, fenitoína, ácido valproico y fenobarbital no se alteran con la administración conjunta de lamotrigina. No se ha demostrado que la lamotrigina afecte a las concentraciones plasmáticas de los anticonceptivos orales.

Aplicaciones terapéuticas y posología. Indicada en *crisis tónico-clónicas generalizadas y parciales resistentes* a otros tratamientos, *ausencias, crisis atónicas y mioclonías*. La posología debe instaurarse de forma gradual. En monoterapia se empieza por 50 mg/día, hasta 200-400 mg/día en dos tomas como dosis de mantenimiento. En niños sólo se recomienda su uso en casos de resistencia a otros tratamientos.

Tiene una vida media larga, que permite la administración en una sola dosis nocturna. Cuando se asocia a fármacos inductores enzimáticos puede ser necesario dividir la dosis en dos tomas diarias, ya que disminuye la concentración plasmática. No está bien establecido el valor de la medición de las concentraciones plasmáticas para optimizar las dosis o reducir la aparición de efectos secundarios.

Gabapentina

Mecanismo de acción. Es un GABA mimético que actúa sobre la bomba que excreta el GABA al espacio sináptico.

Efectos adversos. Los más comunes son *somnolencia, mareos y ataxia*. Otros efectos, como *exantema, leucopenia y plaquetopenia*, son menos frecuentes que con otros fármacos antiepilepticos. No se han descrito casos de hepatopatía grave ni síndrome de Stevens-Johnson. No existe evidencia clínica de efectos teratogénos.

Interacciones farmacológicas. Como no se metaboliza y no induce ni inhibe las enzimas microsomaes hepáticas, podría predecirse la ausencia de interacciones con otros fármacos.

Aplicaciones terapéuticas y posología. Eficaz en el tratamiento de crisis parciales con o sin generalizaciones secundarias en pacientes resistentes a otros tratamientos. Su uso

se ha extendido al tratamiento del dolor crónico, que es su principal indicación en la actualidad.

No es necesario administrarlo de forma gradual. Habitualmente se utilizan dosis que fluctúan entre 900 y 1.800 mg/día en tres tomas. No se ha establecido una correlación clara entre concentraciones plasmáticas y efecto terapéutico. Puede ser dosificada de acuerdo con la respuesta clínica sin necesidad de controlar las concentraciones plasmáticas.

Topiramato

Mecanismo de acción. Modifica la actividad de los canales de sodio y de calcio dependientes del voltaje, bloquea los receptores tipo A del GABA, bloquea de forma parcial y transitoria los receptores del glutamato e inhibe las isoenzimas CA-II y CA-IV de la anhidrasa carbónica.

Efectos adversos. Los más frecuentes son *disminución de peso, anorexia, insomnio, mareos, cefaleas y trastornos del lenguaje*. Puede producir *cálculos renales* por la inhibición de la anhidrasa carbónica, y se han descrito algunos cuadros *psicóticos* secundarios a su administración y también *glaucoma*.

Interacciones farmacológicas. Se metaboliza un 20% en el hígado y se excreta un 80% inalterado por vía renal, por lo que su capacidad de interacción es baja.

Aplicaciones terapéuticas y posología. En *crisis parciales y generalizadas resistentes* y en el *síndrome de Lennox-Gastaut*. Se utiliza a dosis de 200-600 mg/día.

Tiagabina

Mecanismo de acción. Evita la recaptación de GABA a nivel presináptico.

Efectos adversos. *Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, mareos, somnolencia y temblor*, que suelen remitir con el tiempo.

Interacciones farmacológicas. Es metabolizado por el hígado y se excreta por vía renal. Por lo tanto, presenta

interacciones con fármacos inductores de las enzimas hepáticas.

Aplicaciones terapéuticas y posología. *Crisis parciales y crisis parciales secundariamente generalizadas.* La dosis es de 30-50 mg/día en varias tomas por su vida media corta.

Felbamato

Tiene un uso restringido por sus efectos secundarios graves como *anemia aplásica e insuficiencia hepática fulminante*.

Se utiliza en pacientes con resistencia al fármaco con *crisis parciales simples, complejas y generalizadas* y más específicamente en el *síndrome de Lennox-Gastaut*.

Levetiracetam

Mecanismo de acción. Antagonista del N-metil-D-aspartato (aminoácido excitador), que aumenta indirectamente la acción del GABA (igual mecanismo de acción que el felbamato). Tiene efecto neuroprotector.

Efectos adversos. Pocos efectos secundarios tales como *somnolencia y mareo*.

Interacciones farmacológicas. No se metaboliza por la vía del citocromo P450, por lo que no interacciona con fármacos que se metabolizan por esa vía.

Aplicaciones terapéuticas y posología. *Crisis parciales con o sin generalización secundaria.* Se suele iniciar una dosis de 500 mg (dos veces al día) que se puede incrementar (en 500 mg) cada 2-4 semanas.

TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO EN GRUPOS ESPECIALES

Embarazo

Debe intentarse el uso de monoterapia, a la dosis más baja posible y repartida en varias tomas, para intentar evitar los picos de dosis. El riesgo de malformaciones mayores y anomalías menores es de dos a tres veces superior en los niños nacidos de madres con epilepsia que toman antiepilépticos, que en los de madres sin epilepsia. El riesgo de malformaciones aumenta conforme al número de fármacos antiepilépticos que se tomen (5% con dos fármacos, 10% con tres fármacos, 20% con más).

Ningún patrón de malformaciones es específico de un determinado fármaco, pero se ha descrito que el ácido valproico y la carbamacepina están relacionados con un mayor número de malformaciones del tubo neural (1-2 y 0,5-1%, respectivamente). Se aconseja la administración de 5 mg al día de ácido fólico desde la etapa pre-concepcional y hasta el segundo trimestre del embarazo. La fenitoína está más relacionada con anomalías congénitas cardíacas y hendiduras orofaciales.

Las complicaciones hemorrágicas en el neonato son poco frecuentes (10%) y ocurren sobre todo en hijos cu-

yas madres han tomado fármacos inductores enzimáticos, como el fenobarbital, la fenitoína o la carbamacepina. En estos casos se recomienda administrar vitamina K por vía oral a la madre, de forma profiláctica, en las semanas previas al parto, y al hijo 1 mg de vitamina K por vía parenteral en el momento del parto.

Con los datos de que se dispone en la actualidad, los nuevos antiepilépticos, en principio, no deben administrarse durante el embarazo.

Niños

El conocimiento del síndrome epiléptico en cuestión puede ayudar a decidir cuál es el fármaco más apropiado. En caso de dudas se aconseja iniciar el tratamiento con ácido valproico, que es el de mayor espectro de actividad y el que menos contraindicaciones tiene. Es el tratamiento de elección en las crisis generalizadas; mientras que en las focales, la carbamacepina puede ser la de elección.

No existe justificación en la actualidad para utilizar un antiepiléptico nuevo como primera opción en un caso de epilepsia de reciente comienzo.

Debemos procurar administrar el número mínimo de dosis para una buena farmacocinética, y pautar horarios de administración que no interfieran la vida normal y el descanso del paciente.

Algunos efectos adversos de los fármacos antiepilépticos son más frecuentes en determinadas edades; por ejemplo, el fallo hepático fulminante es 30-100 veces más frecuente en niños que en adultos. La politerapia aumenta el riesgo. Los niños menores de 2 años son el grupo de edad más vulnerable para presentar errores congénitos del metabolismo, y es el grupo de edad en el que es más necesaria la administración de ácido valproico.

Ancianos

Como se ha expuesto, en este grupo de edad se produce el segundo pico de incidencia de epilepsia, en la mayoría de los casos secundaria a ictus. El tipo de crisis más frecuente son las crisis parciales con o sin generalización secundaria, y dentro de éstas las crisis parciales complejas. El tratamiento farmacológico en este grupo de edad tiene unas características especiales que se deben tener en cuenta: por un lado, suelen ser pacientes que reciben varios fármacos y, por lo tanto, hay mayor riesgo de interacciones; y por otro lado, existe mayor posibilidad de efectos secundarios y cambios en la fisiología corporal, que van a alterar la farmacocinética de los antiepilépticos.

La depresión se asocia en estos pacientes con frecuencia a la epilepsia; hay que tener en cuenta que algunos antidepresivos disminuyen el umbral para las convulsiones y que el fenobarbital puede empeorar la depresión, mientras que la carbamacepina y el ácido valproico tienen cierta acción antidepresiva.

Los nuevos antiepilepticos tienen algunas características que los pueden hacer preferibles en el anciano: su farmacocinética es más sencilla, lo que hace más fácil su administración y evita interacciones, y sus efectos adversos suelen ser menores.

RETIRADA DEL TRATAMIENTO CON ANTIÉPILEPTICOS

Aproximadamente en un 60% de los pacientes que permanecen sin crisis, la medicación puede retirarse con éxito. En la bibliografía se recoge un período de entre 2 y 5 años para iniciar la retirada del tratamiento. La reducción debe ser lenta (2-6 meses) para poder evaluar de forma cuidadosa la respuesta en cada escalón, minimizando de esta forma el riesgo de crisis.

MONITORIZACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS

La determinación de las concentraciones plasmáticas de antiepilepticos es particularmente útil para ajustar la dosis al principio del tratamiento (en especial con la fenitoína, por su cinética saturable) y, en politerapia, para valorar las interacciones. También en la sospecha de in-

cumplimiento, cuando el tratamiento no es eficaz a pesar de utilizar dosis adecuadas, así como en la sospecha de toxicidad (especialmente para prevenir la toxicidad de fenitoína y fenobarbital y, en politerapia, para identificar el antiepileptico causal).

Las determinaciones deben realizarse cuando el paciente lleve más de 1 mes de tratamiento, ya que aunque el valproato, la primidona, la carbamacepina y la fenitoína, a concentraciones bajas alcanzan el nivel estable antes de 1 semana, es conveniente esperar 1 mes para observar los efectos diferidos del valproato, para que se alcance el nivel estable de fenobarbital derivado de la primidona, para que se establezca la autoinducción de la carbamacepina y porque no sabemos si la fenitoína va a tener una semivida corta o larga. Cuando se sospeche incumplimiento, ineficacia o toxicidad, debe realizarse la determinación antes de tomar medidas como la administración de una dosis de choque, o la supresión de la medicación. La extracción debe realizarse antes de que tome la dosis de la mañana (unas 12 h después de la dosis de la noche), especialmente en el caso del valproato, la primidona y la carbamacepina, en los que hay notables fluctuaciones debido a su rápida eliminación. En situaciones en las que se sospeche cambios en las proteínas plasmáticas se debería realizar la determinación plasmática del fármaco en su forma libre.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- La determinación de las concentraciones plasmáticas de antiepilepticos aporta una información muy valiosa para la individualización de la dosis de estos pacientes, por lo que se pondrá especial cuidado en la correcta extracción sanguínea (en los tiempos adecuados) y en relación con la duración del tratamiento.
- La administración intravenosa de fenitoína requiere la monitorización de la presión sanguínea, la realización de un electrocardiograma y el control respiración del paciente.
- Puede ser necesaria la administración profiláctica de vitamina K durante la última semana de gestación cuando la paciente recibe fenitoína (reducción de las concentraciones de vitamina K). También puede ser necesaria la administración de una dosis de vitamina K por vía intramuscular al recién nacido.
- En los ancianos los cuadros de confusión y agitación producidos por carbamacepina son más frecuentes, por lo que habrá que extremar los cuidados en estos casos.
- Es importante realizar pruebas de función hepática durante el tratamiento con carbamacepina y ácido valproico.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

Armijo JA, Herranz JL. Fármacos antiepilepticos. *Medicine*. 1998;7:4605-16.
 Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs a meta-analysis. *Neurology*. 1994;44:601-8.
 Fernández C. Tratamiento de las epilepsias. Tratamiento farmacológico. Tratamiento quirúrgico. Estimulador vagal. Dieta cetogena. *Medicine*. 2003;8:5155-61.

Florez A, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana*. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003.
 Malseed RT, Goldstein FJ, Balkon N. *Pharmacology. Drug therapy and nursing considerations*. 4.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 1995.
 Marson AG, et al. New antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *BMJ*. 1996;42:1169-74.
 Rochester JA, Kirchner JT. *Epilepsy in Pregnancy*. American Family Physician. 1997;15:1631-6.

Samuels P. Neurologic disorders. En: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Annas GJ, editors. *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. 3.ª ed. Nueva York: Churchill-Livingstone; 1996. p. 1135-54.

Schoenenberger RA, Tanasijevic MJ, Jha A, Bates DW. Appro-

priateness of antiepileptic drug level monitoring. *JAMA*. 1995;274:1622-6.

Zarranz JJ. Concepto de epilepsia, crisis epiléptica y estado de mal epiléptico. Clasificación y síndromes epilépticos. *Medicine*. 2003;8:5125-7.



CASOS CLÍNICOS

34. Mujer de 67 años en tratamiento con carbamacepina, desde hace 15 días refiere mareos y dolor de cabeza. No presenta ninguna crisis convulsiva desde el último año. ¿Qué actitud habría que tener con esta paciente?
35. Mujer de 35 años embarazada de 4 meses. Presenta epilepsia y está en tratamiento desde los 18 años sin un buen control de sus crisis. Nos consulta porque ha decidido abandonar el tratamiento al conocer que el fármaco que toma (carbamacepina) puede producir efectos malformativos en el feto.
36. Paciente de 68 años en tratamiento con carbamacepina desde hace 2 años por epilepsia secundaria. Vive solo y en los últimos 2 meses ha sido trasladado al servicio de urgencias del hospital tras haber sufrido crisis convulsivas en plena calle. Identifique el problema.



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

91. **¿Qué fármaco es de elección en el tratamiento del estado epiléptico?**
- Carbamacepina.
 - Fenitoína.
 - Ácido valproico.
 - Lamotrigina.
 - Gabapentina.
92. **¿Qué antiepiléptico produce menos interacciones farmacológicas?**
- Carbamacepina.
 - Fenitoína.
 - Ácido valproico.
 - Vigabatrina.
 - Fenobarbital.
93. **¿Qué fármaco antiepiléptico se relaciona con reacciones adversas del tipo ataxia, mareo, vértigo?**
- Carbamacepina.
 - Fenitoína.
 - Ácido valproico.
 - Lamotrigina.
 - Fenobarbital.
94. **¿Qué sustancia es necesario administrar en la mujer embarazada en tratamiento con ácido valproico?**
- Vitamina E.
 - Vitamina A.
 - Vitamina B₅.
 - Acido fólico.
 - Ninguna de las anteriores.
95. **¿Cuándo debe realizarse la monitorización de las concentraciones plasmáticas de antiepilépticos?**
- Transcurridos 5 días.
 - Transcurridos 15 días.

- c) Transcurrido 1 mes.
- d) Transcurridos 3 meses.
- e) Transcurridos 6 meses.

96. ¿Para qué fármaco debe realizarse la monitorización de las concentraciones plasmáticas a la misma hora del día?

- a) Carbamacepina.
- b) Fenitoína.
- c) Ácido valproico.
- d) Lamotrigina.
- e) Fenobarbital.

ANTIPARKINSONIANOS

E. Blanco Reina, E. Martín Aurióles, J. Muñoz Marín y J.P. de la Cruz Cortés

OBJETIVOS

- Identificar los problemas de esta enfermedad de complicado tratamiento y de evolución clínica que conduce a la incapacitación del paciente.
- Conocer las medidas terapéuticas que se emplean en el tratamiento actual, prestando una especial atención a los efectos adversos frecuentes que lo acompañan. Tratamiento que, por otro lado, se debe mantener de forma crónica.
- Apuntar otras medidas de apoyo en la terapéutica y las estrategias futuras para el control de esta enfermedad.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson es un proceso neurodegenerativo definido por criterios clínicos: temblor, rigidez, bradicinesia, inestabilidad postural.

Su incidencia media anual varía entre 10,2 y 21,4 por 100.000 habitantes (tasas brutas) según zonas geográficas. Su prevalencia oscila entre 88 y 157 casos/100.000 habitantes.

En la enfermedad de Parkinson se produce una degeneración neuronal de las vías nigroestriadas y un déficit de actividad monoaminérgica, principalmente dopaminérgica, en el cuerpo estriado. Esto puede estar relacionado con una hiperactividad en estructuras que, a través del sistema GABA, producen excitación tónica de los ganglios basales. Además, al disminuir las concentraciones de dopamina, hay un predominio de acetilcolina en los ganglios basales. Desde el punto de vista clínico, la enfermedad de Parkinson se pone de manifiesto cuando las concentraciones de dopamina han disminuido aproximadamente un 80% en dicha estructura.

Se han propuesto diversas teorías sobre la etiología de la enfermedad de Parkinson: alteración neuroendocrina, origen genético, infeccioso y ambiental. Más recientemente, la teoría de los «radicales libres» postula el origen de la afectación neuronal en función de la oxidación celular que, por un mecanismo de producción de radicales libres, alteraría la membrana lipídica celular. Esta peroxidación de los lípidos de membrana sería responsable de cambios estructurales en la misma, alteraciones en su funcionalismo y afectación celular. Es importante destacar que muchos fármacos están relacionados con este mecanismo etiopatogénico.

Los síndromes hipocinético-rígidos (SHCR) atribuibles a otras causas se denominan síndromes parkinsonianos secundarios. Hasta un 25% de éstos son indistinguibles de la enfermedad de Parkinson en estadios tempranos. Las causas farmacológicas pueden originar hasta el 70% de los SHCR secundarios. Entre los fármacos potencialmente implicados destacan los neurolepticos, los antagonistas del calcio, algunos antivertiginosos, la amiodarona, hipotensores como la reserpina, etc.

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson incluye tratamiento farmacológico junto a otras medidas: re-

habilitación motora, aspectos de educación sanitaria y apoyo psicológico, todas ellas fundamentales para un adecuado control de la enfermedad. Una cuidada relación entre médico y paciente facilita el tratamiento de esta enfermedad crónica.

Básicamente, se pretende aportar la sustancia deficitaria, la dopamina, o estimular los receptores de ésta en los ganglios basales.

Los objetivos del tratamiento de estos pacientes se centran en:

Tratamiento paliativo. Aliviando la sintomatología de la enfermedad de Parkinson. Para ello hay que tener en cuenta las opiniones del paciente y su familia, que deberán ser informados de las posibilidades terapéuticas, efectos adversos del tratamiento y pronóstico de la enfermedad. Así, lo que es invalidante para uno puede no serlo para otro, según edad, profesión, expectativas, etc. Por ejemplo, el temblor y la rigidez suelen ser menos incapacitantes que la bradicinesia, los trastornos de la marcha y la inestabilidad postural. La clasificación de Hoehn y Yahr es útil para graduar los estadios de la enfermedad de Parkinson (tabla 17-1).

Tratamiento preventivo. En la actualidad hay estudios controlados donde parece ponerse de manifiesto que la selegilina, administrada en estadios tempranos, puede evitar la progresión de la enfermedad de Parkinson. No obstante, son necesarios estudios más amplios que lo confirmen.

Resumiendo, podríamos decir que el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson es una tarea compleja y dinámica, y esto se debe a la naturaleza crónica y progresiva de la enfermedad, con una gran cantidad de síntomas, motores y no motores, y a la que con el tiempo se añaden nuevos síntomas debidos a los propios efectos secundarios de los fármacos que empleamos. Así, en los estadios iniciales buscaremos mantener la autonomía e independencia del paciente el mayor tiempo posible mediante el control de los síntomas, mientras que en situaciones más avanzadas intentaremos controlar las complicaciones derivadas del uso de los fármacos, como las

discinesias, las fluctuaciones motoras o las complicaciones psiquiátricas.

Hasta el momento ningún fármaco parece detener el curso de la enfermedad.

CLASIFICACIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN

Atendiendo a su mecanismo de acción, los fármacos antiparkinsonianos se clasifican en diferentes grupos, y todos ellos tienden a restablecer el equilibrio en los núcleos de la base (tabla 17-2). Básicamente, la potenciación de la neurotransmisión dopaminérgica se puede conseguir: *a*) incrementando la síntesis de dopamina cerebral, mediante la administración de L-dopa; *b*) estimulando los receptores de la dopamina, mediante fármacos agonistas dopaminérgicos, y *c*) inhibiendo la destrucción de la dopamina con inhibidores de diferentes enzimas que actúan sobre su metabolismo, como la monoaminoxidasa (MAO) o la catecol-orto-metiltransferasa (COMT). Los fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se pueden clasificar en:

Precusores sintéticos de la dopamina (levodopa). En el momento actual se asocia siempre a inhibidores de la enzima l-aminoácido aromático descarboxilasa (l-AAADC), que impide la degradación del fármaco a nivel periférico: carbidopa o benserazida. Éstos se pueden asociar a la levodopa clásica o a una nueva formulación de liberación controlada.

Agonistas de los receptores de dopamina: bromocriptina, lisurida, pergolida y, más recientemente, pramipexol, ropinirol y cabergolina.

Inhibidores de la dopa-decarboxilasa: carbidopa y benserazida.

Liberadores presinápticos de dopamina (clorhidrato de amantadina). Aumenta la liberación neuronal de dopamina (inhibe su recaptación en el espacio presináptico).

Inhibidores de la MAO-B (clorhidrato de selegilina). Es un inhibidor reversible de MAO-B, además de inhibir la recaptación presináptica de dopamina.

Inhibidores de la COMT (tolcapone y entacapone). Se administran asociados a levodopa.

Anticolinérgicos. Restablecen el desequilibrio entre dopamina y acetilcolina en los núcleos basales: biperideno, trihexifenidilo, tioxanteno y prociclidina.

LEVODOPA

La levodopa es un precursor de la dopamina que se absorbe en el tracto gastrointestinal y atraviesa la barrera hematoencefálica. Cuando se administra por vía oral se metaboliza a nivel periférico por la enzima descarboxilasa (l-AAADC) y la COMT; los metabolitos obtenidos son los causantes de los efectos secundarios sistémicos. Por

TABLA 17-1. Escala de Hoehn y Yahr

Estadio I	Afectación unilateral
Estadio II	Afectación bilateral
Estadio III	Primera evidencia de alteración de los reflejos posturales y de enderezamiento, mediante exploración o por historia de trastornos del equilibrio, caídas, etc.
Estadio IV	Desarrollo completo de la enfermedad en grado intenso, incapacidad marcada
Estadio V	Paciente confinado a una silla de ruedas

TABLA 17-2. Clasificación de los fármacos antiparkinsonianos

Precusores sintéticos de la dopamina: levodopa Levodopa + inhibidores de la enzima I-AAADC: Levodopa + carbidopa Levodopa + benserazida	
Agonistas de los receptores dopaminérgicos Bromocriptina Lisurida Pergolida Cabergolina	Fármacos anticolinérgicos de acción central Biperideno Trihexifenidilo Tioxanteno Prociclidina
Fármacos liberadores presinápticos de dopamina Amantadina	Inhibidores de la monoaminoxidasa B (IMAO-B) Selegilina Rasagilina

esta razón los preparados actuales de la levodopa añaden un inhibidor de la descarboxilasa (carbidopa o benserazida) que no atraviesa la barrera hematoencefálica y actúa sobre la levodopa extracerebral, permitiendo minimizar esos efectos y disminuir sus requerimientos diarios.

Es el fármaco más efectivo para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y en algún momento de la enfermedad todos los pacientes precisarán tomarlo. Aunque tras la administración de levodopa se evidencia una mejoría de todos los síntomas parkinsonianos (rigidez, afectación de la marcha, hipomimia, micrografía), es la bradicinesia el que más rápida e intensamente lo hace, y el temblor es el síntoma que menos responde al tratamiento.

La dosificación se establece de forma progresiva, individualizando las dosis, con visitas espaciadas semanales para valorar los efectos secundarios y el cumplimiento terapéutico. Conviene iniciar siempre con dosis bajas.

En todos los casos existe un período de latencia y con el tiempo va perdiendo progresivamente su efecto, llegando a ser un 50% al quinto año de tratamiento, debido a la paulatina destrucción de neuronas dopaminérgicas. En alrededor del 5% de los pacientes la levodopa no presenta efecto beneficioso alguno.

Efectos adversos. En relación con el tiempo necesario para su aparición se distinguen:

1. Efectos indeseables tempranos: *a)* a nivel digestivo: anorexia, náuseas, vómitos, pirosis, dolor abdominal, diarrea o estreñimiento, y en algunos casos hemorragias gástricas y úlcera gastroduodenal; su frecuencia disminuye si la levodopa se administra después de las comidas y con la asociación con fármacos inhibidores de la enzima I-AAADC; *b)* a nivel cardiovascular: hipotensión ortostática y arritmias; *c)* a nivel neuromuscular: discinesias de la musculatura orofacial (tics), y movimientos coreicos y distonías del tronco y extremidades; ceden con vitamina B₆, pero de esta forma se disminuye la efectividad de la levodopa; su intensidad aumenta con el tiempo, y *d)* otros efectos adversos son: cefalea, retención urinaria y visión borrosa.

2. Efectos indeseables tardíos: *a)* movimientos involuntarios anormales, de tipo coreiforme o atetósico. Las fluctuaciones motoras pueden mejorar con el uso de preparados de levodopa de absorción retardada. También es útil evitar la interferencia de las proteínas de la dieta (los aminoácidos pueden interferir el transporte de levodopa al cerebro), administrando la levodopa fuera de las comidas, incluso prolongando los períodos de ayuno entre éstas. Las discinesias mejoran disminuyendo la dosis de levodopa, en ocasiones añadiendo dosis bajas de agonistas de los receptores de dopamina o aumentando éstos si ya se estaban administrando; *b)* fluctuaciones en la respuesta de la sintomatología parkinsoniana o deterioro final de dosis: este síntoma aparece en casi la mitad de los sujetos que sobrepasan los 3 años de tratamiento, y consiste en la desaparición de los efectos esperados para una dosis del fármaco mucho antes de lo previsto, o bien en la aparición de cambios bruscos e impredecibles de la respuesta al tratamiento, en los que se puede pasar de un estado motor aceptable a una situación de acinesia y bloqueo motor total (fenómeno «on-off»). La aparición de esta complicación justifica la observación de periodos libres de tratamiento (7-10 días) en un intento de reajustar de nuevo la dosis del fármaco, reduciéndola, y de recuperar su efectividad. Este efecto puede deberse a las oscilaciones en las concentraciones plasmáticas de levodopa, competición entre sus metabolitos y ella misma o bien alteración en la población de receptores de dopamina y alteraciones psiquiátricas, tales como confusión, alucinaciones, despersonalización, insomnio (20%), agitación y psicosis (17% de los pacientes mayores de 60 años). La aparición de sueños vividos y mareos aconseja adelantar, disminuir y/o suspender la dosis última o vespertina de levodopa. Son frecuentes las parasomnias, sobre todo mioclonías, que ceden con clonazepam.

Las manifestaciones psicóticas mejoran, a veces, disminuyendo o suprimiendo otras terapias asociadas: agonistas dopaminérgicos, anticolinérgicos, amantadina. Los neurolepticos como el haloperidol o la clorpromacina pueden empeorar el cuadro (bloquean los receptores do-

paminérgicos estriatales y límbicos), en este caso es de elección la tioridazina.

En la tabla 17-3 se recogen algunas de las interacciones farmacológicas de la levodopa y situaciones en las que ha de utilizarse con precaución o cuyo uso está contraindicado.

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Su efectividad sobre el control de los síntomas es menor que la de la levodopa, sobre todo la rigidez y bradicinesia, pero frente a ella presentan una vida media más larga y una menor incidencia de desarrollo de fenómeno «on-off» y discinesias. Actúan por efecto agonista de los receptores dopaminérgicos tipo D₂, mejorando la sintomatología de la enfermedad de Parkinson, principalmente la acinesia. No obstante, la bromocriptina necesita la presencia de dopamina para actuar, no ejerciendo efecto antiparkinsoniano si la destrucción de neuronas nigrales es masiva, ya sea porque dopamina regula la unión de bromocriptina al receptor D₂, o porque para observar un efecto antiparkinsoniano sea necesario una estimulación tanto D₂ como D₁.

Excepto la cabergolina, pueden usarse en monoterapia o asociados a levodopa. En la práctica clínica son úti-

les en estadios tempranos de la enfermedad y si ésta no presenta un predominio del temblor, para retrasar la introducción de levodopa. En la enfermedad avanzada se emplean para el tratamiento de las alteraciones motoras inducidas por levodopa.

Bromocriptina

Efectos adversos. Los más habituales son náuseas y vómitos. Otras reacciones son: cefalea, fatiga, somnolencia, epigastralgia, congestión nasal, arritmias, visión borrosa, dolor abdominal, fenómeno de Raynaud, confusión, delirio, alucinaciones o discinesias. En un 2-3% de los casos se han descrito infiltrados pulmonares y engrosamiento pleural.

Interacciones. Disminuye su eficacia con fenotiacinas, butirofenonas, tioxantinas, metoclopramida y griseofulvina. La eritromicina aumenta las concentraciones de bromocriptina.

Precauciones. Pacientes con hepatopatías y cardiopatías, especialmente en tratamiento hipotensor.

Pergolida

Es el más potente y presenta una vida media prolongada. Los efectos adversos son similares a los de la bromocriptina.

Lisurida

Efectos adversos y contraindicaciones similares a los de la bromocriptina. Inicialmente fue un fármaco promotor para las fluctuaciones, pero dejó de usarse por su escasa eficacia y la alta frecuencia de efectos adversos locales y sistémicos (altísima frecuencia de cuadros psicóticos, somnolencia e hiperexcitación sexual).

Pramipexol

Compuesto no ergolínic. Efectos clínicos más importantes sobre el temblor y la depresión.

Ropirinol

Agonista dopaminérgico no ergolínic. Puede producir náuseas y crisis de sueño.

Cabergolina

Derivado ergolínic, con una larga semivida de eliminación que le permite administración única diaria.

TABLA 17-3. Interacciones, precauciones y contraindicaciones de levodopa

↓ Eficacia de levodopa	Reserpina Metildopa Clonidina Benzodiacepinas Fenotiacinas Fenitoína Metoclopramida Piridoxina Sales de hierro
↑ Eficacia de levodopa	Antiácidos (mejoran el vaciado gástrico y reducen el metabolismo de levodopa a nivel gástrico)
↑ Posibilidad de hipertensión arterial	Amitriptilina Imipramina IMAO Isoniazida
Precaución	Enfermedad cardiovascular Cardiopatía isquémica Hipertensión arterial Hipotensión arterial Enfermedad endocrina Diabetes mellitus Acromegalia Enfermedades psiquiátricas Glaucoma de ángulo abierto Sospecha de melanoma
Contraindicación	Glaucoma de ángulo cerrado

IMAO. inhibidores de la monoaminoxidasa.

INHIBIDORES DE LA DOPA-DECARBOXILASA (CARBIDOPA Y BENSERAZIDA)

Inhiben a la enzima que transforma la levodopa en dopamina, pero no atraviesan la barrera hematoencefálica, de ahí que su efecto lo ejerzan a nivel periférico, lo-

grando que llegue más levodopa al tejido cerebral. Presentan el inconveniente de incrementar los efectos indeseables de la levodopa a nivel central.

LIBERADORES PRESINÁPTICOS DE DOPAMINA (AMANTADINA)

Fármaco con eficacia sintomática limitada. Actúa bloqueando los receptores de la NMDA (N-metil-D-aspartato). Puede administrarse en monoterapia, con anticolinérgicos o con levodopa. Como el resto, tanto su introducción como su retirada deben ser progresivas.

Efectos adversos. Aunque suele ser bien tolerada, presenta un perfil de efectos adversos similares a los de los *anticolinérgicos*: cambios en el humor, mareos, nerviosismo, pérdida de concentración, ataxia, visión borrosa, retención urinaria, sequedad de boca, hipomotilidad gastrointestinal, exantema. Pueden producirse transitoriamente *confusión, alucinaciones y ansiedad*, que desaparecen al retirar el fármaco. También *edemas en piernas, hipotensión ortostática y livedo reticular*.

Precauciones y contraindicaciones. Similares a los de los anticolinérgicos. Debe administrarse con cuidado en caso de existir hepatopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos psiquiátricos o epilepsia. Evitar la suspensión brusca. Ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal.

Interacciones farmacológicas. Puede exacerbar las discinesias inducidas por la levodopa. Su asociación a anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos o estimulantes del sistema nervioso central (SNC) potencia sus efectos adversos.

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA B: SELEGILINA

Puede recomendarse antes de la introducción de fármacos dopaminérgicos. En monoterapia, proporciona una eficacia limitada.

Efectos adversos. En monoterapia, elevación de alanino-aminotransferasa (ALT). Muchos de sus efectos adversos se producen porque potencia la actividad de levodopa (terapia combinada), aumentando la incidencia de discinesias (33%). Obligan a suspender el tratamiento o reducir la dosis de levodopa: *náuseas, alucinaciones, confusión, depresión, insomnio, hipotensión ortostática, agitación, arritmias, bradicinesia y discinesias*.

Precauciones. Evitarla en tratamiento con antidepresivos, simpaticomiméticos o depresores del SNC. Esperar 5 semanas desde la suspensión de fluoxetina antes de iniciar el tratamiento.

Interacciones farmacológicas. Con meperidina u otros opioides están descritos: *estupor, coma, rigidez, agitación grave e hipertermia*.

Rasagilina

Es otro inhibidor de la MAO-B más reciente, con una buena tolerancia, pero aún con escasa experiencia.

INHIBIDORES DE LA CATECOL-ORTOMETILTRANSFERASA (COMT): TOLCAPONE Y ENTACAPONE

Aumentan la biodisponibilidad y la vida media de levodopa, permitiendo reducir su dosis en la enfermedad de Parkinson avanzada. Tienen una vida media corta y, por tanto, se administran varias veces al día. Su uso se asocia a incremento de síntomas dopaminérgicos, como las *discinesias* y los *síntomas psiquiátricos*.

ANTIMUSCARÍNICOS DE ACCIÓN CENTRAL

Se usan en la enfermedad de Parkinson con un importante componente de temblor y en las primeras fases de la enfermedad. Se consideran fármacos de segunda línea en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Están indicados también en los parkinsonismos farmacológicos causados por los neurolepticos y otras reacciones extrapiramidales causadas por estos fármacos.

Efectos adversos. Similares a los de la atropina.

Interacciones. Interfieren la absorción de otros fármacos, al disminuir la motilidad gástrica.

Precauciones y contraindicaciones. Debe evitarse suspender el tratamiento de forma brusca, pues puede aparecer «efecto rebote» de los síntomas parkinsonianos. No utilizar en colitis ulcerosa, miastenia grave, glaucoma de ángulo cerrado, hipertrofia prostática, íleo paralítico, estenosis pilórica o hipersensibilidad al fármaco. En ancianos pueden provocar trastornos cognitivos. Hay que tener precaución en los casos de hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca. Administrar antes o durante las comidas.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

La acinesia y la disartria son las principales limitaciones sobre las que se puede actuar desde una perspectiva rehabilitadora; ésta incluirá un adecuado soporte psicológico.

Es muy importante establecer desde el principio un plan de actividad física sencillo y realizable. Es aconsejable preparar un plan de las actividades diarias a realizar.

En ocasiones, en fases avanzadas se requiere la colaboración del médico rehabilitador y del fisioterapeuta, que planificarán un programa de ejercicios adecuado a la situación particular de cada paciente de enfermedad de Parkinson.

Como resumen de lo expuesto, existen cuatro tendencias que suelen ser comunes en las diferentes pautas terapéuticas propuestas:

1. Retrasar el inicio del tratamiento con levodopa hasta que la enfermedad de Parkinson dificulte las actividades habituales en la vida diaria del paciente.
2. Empezar el tratamiento con dosis reducidas y aumentar lentamente cada 2 a 4 semanas hasta recuperar la función perdida (pero no hasta erradicar todos los síntomas). Esta progresión permite alcanzar una dosis final más reducida y con menores efectos secundarios.
3. Se aconseja utilizar lo antes posible combinaciones de fármacos mientras se alcanza una dosis submáxima de los ya iniciados.
4. Los aspectos no farmacológicos son un aspecto determinante de una correcta adaptación a la enfermedad y condicionan en mayor o menor grado la calidad de vida del paciente.

ESTRATEGIAS DE FUTURO

Terapia génica. Ha comenzado a utilizarse de forma experimental en los últimos años con el objetivo de conservar la función dopaminérgica en la vía nigroestriatal mediante dos importantes aproximaciones: modificar genéticamente las neuronas nigroestriatales para hacerlas más resistentes a la neurodegeneración e implantar células modificadas para aumentar la producción de levodopa en el estriado.

Enlentecedores de la progresión de la enfermedad. Son: *a)* factores tróficos: factor cerebral neurotrófico y factor epidérmico de crecimiento, y *b)* factores preventivos del estrés oxidativo: nuevos inhibidores de la MAO de tipo A o B.

Manejo de las complicaciones de los tratamientos habituales. Para las fluctuaciones: agonistas dopaminérgicos de larga duración y nuevos sistemas de liberación farmacológica. También se emplean *prolongadores de la duración del beneficio de la dopamina*: implantes mesencefálicos de células fetales, implantes de células formadores de dopamina y para el control de la psicosis secundaria a la levodopa: uso de clozapina.

Fármacos dirigidos a otros receptores no dopaminérgicos. *a)* receptores de la noradrenalina, serotonina, GABA; *b)* inhibidores de receptores de la NMDA, y *c)* antagonistas del glutamato (ya que uno de los mecanismos que podrían estar implicados es la hiperestimulación glutaminérgica).

Control de síntomas de enfermedad de Parkinson por mecanismos ajenos al SNC. La toxina botulínica disminuye la severidad del temblor esencial. Es la toxina biológica más potente que se conoce, sólo están comercializados los serotipos A y B. Ambos actúan bloqueando la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular. Se puede emplear en el tratamiento sintomático de otros trastornos del movimiento.

Cirugía. Mediante varias técnicas: *a)* talamotomía estereoatáxica; *b)* estimulación eléctrica del tálamo contralateral; *c)* palidotomía ablativa estereoatáxica, y *d)* trasplantes de células con tirosina hidroxilasa y DOPA decarboxilasa (para producir dopamina); esta técnica parece factible en un futuro próximo.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- El tratamiento con levodopa se asocia con gran cantidad de efectos adversos, es importante vigilar signos vitales del paciente durante la administración del fármaco (efectos adversos a nivel cardiovascular).
- La hipotensión es un efecto frecuente con la administración de bromocriptina.
- Los anticolinérgicos con frecuencia causan retención urinaria, por lo que habrá que extremar el cuidado en pacientes que presenten uropatía obstructiva.
- La administración de selegilina incrementa la posibilidad de presentar efectos adversos relacionados con el tratamiento con levodopa cuando se asocian ambas sustancias, por lo que habrá que extremar la vigilancia en estos casos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Atención Primaria en la Red. Enfermedad de Parkinson. Guías Clínicas. 2006;6. Disponible en: <http://www.fisterra.com>
- Martí MJ. Tratamiento de la enfermedad de Parkinson. *Medicine*. 2003;8:5089-95.
- Martín MI, Abalo R, García de Yébenes J. Fármacos en la Enfermedad de Parkinson y en otros trastornos del movimiento. En: Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, editores. *Velázquez. Farmacología Básica y Clínica*. 17.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 267-80.
- Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Rabina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, et al. Practice Parameter: Evaluation and treatment of depression, psychosis and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66:996-1002.
- Parkinson study group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO Study. *Arch Neurol*. 2005;62:241-8.
- Pazos A, Pascual J. Farmacología de los movimientos anormales. Fármacos antiespásticos. En: Flórez J. *Farmacología humana*. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 543-62.
- Rojo A, García de Yébenes J. Neuroprotección en la enfermedad de Parkinson. *JANO*. 1999;57:285-90.



CASOS CLÍNICOS

- 37.** Varón de 73 años diagnosticado de enfermedad de Parkinson hace 10 años. Tras diagnosticársele la enfermedad se inició tratamiento con levodopa asociada a carbidopa. Su familia comenta que en los últimos 12 meses alterna períodos de buen control con otros en los que la acinesia aparece de forma súbita. Aseguran que el cumplimiento terapéutico en todo el tiempo ha sido correcto. ¿Cree que la familia no cumple cuidadosamente con el tratamiento y por ese motivo la situación clínica del paciente es mala?
- 38.** Varón de 69 años afectado de enfermedad de Parkinson y en tratamiento con trihexifenidilo. Acude a urgencias por dolor abdominal localizado en el hipogastrio, continuo y que no cede con analgésicos. Se encuentra a la espera de revisión por su urólogo porque en los últimos meses venía notando cierta urgencia en la micción que se acentuaba por las noches. ¿Cómo valora la situación clínica del paciente?
- 39.** Mujer de 71 años en tratamiento con levodopa y carbidopa desde hace 3 años. Los cuidadores de la residencia comentan que en los últimos meses se encuentra agitada por las noches. Se ha instaurado tratamiento con haloperidol, elevándose la dosis sucesivamente porque no se controlaba la sintomatología, y en contra de lo que cabría esperar la enferma parece estar más agitada. ¿Por qué piensa que se produce este cuadro de agitación y la dificultad en su control?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

- 97. ¿Qué sintomatología mejora con la utilización de fármacos antimuscarínicos en la enfermedad de Parkinson?**
- Temblor.
 - Bradicinesia.
 - Rigidez.
 - Inestabilidad postural.
 - Depresión.
- 98. ¿Qué fármaco se administra conjuntamente con levodopa?**
- Bromocriptina.
 - Trihexifenidilo.
 - Carbidopa.
 - Selegilina.
 - Lisurida.
- 99. ¿Con qué fármacos se debe evitar usar la selegilina?**
- Bromocriptina.
 - Levodopa.
 - Carbidopa.
 - Imipramina.
 - Teofilina.
- 100. ¿Qué síntoma de la enfermedad de Parkinson mejora con medidas no farmacológicas?**
- Acinesia.
 - Temblor.
 - Disartria.
 - Depresión.
 - Las opciones a) y c) son correctas.
- 101. ¿Qué fármaco no es útil en la enfermedad de Parkinson?**
- Dopamina.
 - Bromocriptina.
 - Selegilina.

- d) Amantadina.
- e) Trihexifenidilo.

102. ¿Qué pacientes deben ser controlados estrechamente tras la administración de levodopa?

- a) Los que tienen broncopatías.
- b) Los que tienen hipertensión.
- c) Los que tienen cardiopatías.
- d) Los que reciben tratamiento con analgésicos.
- e) Las opciones b) y c) son correctas.

18

ANSIOLÍTICOS

C.C. Sánchez Mateo

OBJETIVOS

- Describir los síntomas psicológicos y somáticos de la ansiedad.
- Diferenciar las distintas clases de fármacos ansiolíticos y su mecanismo de acción.
- Conocer los principales efectos secundarios e interacciones de los ansiolíticos.
- Citar las principales indicaciones de los ansiolíticos.
- Indicar los puntos de interés para enfermería cuando se administran estos fármacos.

INTRODUCCIÓN

La ansiedad es un estado de intranquilidad o de excitación que puede ser una respuesta defensiva normal frente a situaciones de estrés o bien constituir un trastorno patológico cuando adquiere tal intensidad que impide el funcionamiento normal de la persona. En la ansiedad patológica (vivencia de un sentimiento de amenaza en ausencia de un peligro real o desproporcionado en relación con el estímulo desencadenante) coexisten cambios fisiológicos (disnea, sudoración, insomnio, temblor, taquicardia, cefaleas, mialgias, trastornos gástricos) con sentimientos psicológicos paroxísticos y persistentes (temor frente a algo que se considera amenazante, irritabilidad, opresión).

En la actualidad se distinguen diferentes cuadros patológicos que cursan con ansiedad como síntoma predominante: trastornos de ansiedad generalizada (ansiedad difusa persistente que cursa con hiperactividad vegetativa, tensión muscular y/o hipervigilancia), trastornos de pánico o crisis de angustia (cuadros súbitos recurrentes de ansiedad aguda con sintomatología somática muy acusada), trastornos obsesivo-compulsivos (conductas repetitivas e intencionales, realizadas de forma estereotipada, y que el individuo percibe como involuntarias, carentes de sentido o repugnantes), trastornos de estrés postraumático (memoria recurrente y pesadillas, conducta de evitación y síntomas de hiperalerta que aparecen después de episodios traumáticos) y fobias (temor patológico a un objeto o a una situación concreta; por ejemplo, temor a las alturas, miedo irracional a estar solo en lugares públicos [agorafobia], miedo persistente e irracional a las relaciones sociales [fobias sociales], temor a volar). Además, los síntomas de ansiedad concurren a menudo en otros trastornos psiquiátricos (depresión, esquizofrenia, estados mentales de origen orgánico), y es necesario un diagnóstico correcto de estos procesos.

Los principales neurotransmisores implicados en la etiología de los trastornos de ansiedad son el ácido gamma-aminobutírico (GABA), la serotonina y la noradrenalina. Estos neurotransmisores participan en la regulación de determinadas estructuras del sistema límbico (hipocampo y amígdala) que al ser activadas por percepciones

amenazantes (o erróneamente evaluadas como amenazantes) originarían numerosas alteraciones conductuales, somáticas y vegetativas propias de los trastornos de ansiedad. Además de estos tres sistemas de neurotransmisores, en los últimos años se está prestando una especial atención a la implicación de los neurotransmisores peptídicos (colecistocinina, factor liberador de corticotropina, neuropéptido Y, sustancia P, taquicinas) en los mecanismos de la ansiedad, y se han abierto nuevas vías para el tratamiento farmacológico de esta enfermedad.

Los trastornos de ansiedad pueden tratarse con psicoterapia (mediante psicoanálisis o terapia conductista) y con distintas clases de fármacos denominados ansiolíticos, fármacos anti ansiedad o tranquilizantes menores (este último término se utilizaba para diferenciarlos de los tranquilizantes mayores o antipsicóticos).

CLASIFICACIÓN DE LOS ANSIOLÍTICOS

Los barbitúricos y el meprobamato se utilizaron para el tratamiento de la ansiedad, pero debido a su acción ansiolítica inespecífica y a sus efectos tóxicos (producían tolerancia, adicción, reacciones graves de abstinencia e intoxicación que ponían en peligro la vida cuando se tomaban dosis excesivas), dejaron de usarse en los trastornos de ansiedad cuando se inició el uso de las benzodiazepinas con fines terapéuticos. Los ansiolíticos se pueden clasificar en:

1. Fármacos que actúan sobre los receptores GABA_A: benzodiazepinas (clordiazepóxido, diazepam, etc.).
2. Fármacos que actúan sobre los receptores 5-HT_{1A}: buspirona.
3. Otros ansiolíticos: antidepresivos, antihistamínicos, bloqueadores betaadrenérgicos.

BENZODIAZEPINAS

Mecanismo de acción. Incrementan los efectos inhibidores del GABA, ya que facilitan su unión con los receptores GABA_A, los cuales están asociados a canales de cloro. Las benzodiazepinas se unen a un receptor específico benzodiazepínico localizado en el complejo macromolecular formado por el receptor GABA_A y el canal de cloro, produciéndose una modulación alostérica que facilita la interacción del GABA con su lugar específico de unión, aumentando la frecuencia de apertura de los canales de cloro activados por éste. A este receptor no sólo se fijan las benzodiazepinas clásicas, sino también otras moléculas no benzodiazepínicas que actúan como agonistas (como zopiclona o zolpidem) o antagonistas (como el flumazenilo). Además, en este complejo existen otros sitios de unión para barbitúricos, picrotoxina, anestésicos generales y esteroides, que también modifican de forma facilitadora o inhibidora la apertura del canal en respuesta al GABA.

Acciones farmacológicas. Tienen una acción ansiolítica, anticonvulsivante, miorelajante central y una acción

sedante e hipnótica. Todas las benzodiazepinas tienen las mismas acciones farmacológicas, y las características farmacocinéticas (condicionan la distribución y duración del efecto del fármaco) son las que determinan que tengan distintas aplicaciones terapéuticas.

Farmacocinética. Se absorben bien por vía oral, y la máxima absorción se produce entre los 30 y 180 min (algunas lo hacen más rápidamente que otras, dependiendo del grado de liposolubilidad). Por vía intramuscular, la mayoría presenta una absorción lenta y errática (especialmente el diazepam y clordiazepóxido), produciendo concentraciones plasmáticas insuficientes e irritación local por cristalización del compuesto en el lugar de la inyección. La vía intravenosa se utiliza en emergencias, habitualmente anticonvulsivas. Otra vía alternativa es la rectal, sobre todo en niños, por la que soluciones de diazepam se absorben rápidamente.

Las benzodiazepinas son en general muy liposolubles, lo que hace que muchas de ellas se acumulen de forma gradual en la grasa corporal, y su distribución es amplia, atravesando fácilmente la placenta y la barrera hematoencefálica. Se unen en proporción elevada a las proteínas plasmáticas (> 90%) y tienen un elevado volumen de distribución, lo que hace que su desplazamiento no suela ser de trascendencia clínica, salvo en situaciones especiales como quemados o pacientes con insuficiencia renal. La mayoría experimenta una biotransformación en el hígado, que en algunos casos produce metabolitos activos (con semividas de eliminación superiores a las del fármaco original) y se excretan por la orina en forma de conjugados glucurónidos. La conversión metabólica del fármaco en metabolitos activos debe tenerse en cuenta, ya que dosis diarias repetidas, suministradas durante más de 1 o 2 semanas, pueden producir la acumulación de los metabolitos activos del fármaco con la consiguiente aparición de efectos colaterales no deseados (como sedación excesiva). La duración de su acción vendrá determinada en cierto modo por las diferentes semividas plasmáticas, pudiéndose distinguir entre benzodiazepinas de acción larga o corta según que la semivida de eliminación eficaz (entendiéndose como tal la que presenta el preparado original y los metabolitos activos de éste) sea superior o inferior a las 12 h (tabla 18-1).

Efectos adversos. Los más frecuentes son: *somnolencia, sedación, desorientación, ataxia, incapacidad para coordinar movimientos finos o responder rápidamente a estímulo* (deben tomarse precauciones en los casos de conducción de vehículos o manejo de maquinaria). Algunos pacientes pueden presentar, paradójicamente, un *aumento de la agresividad, irritabilidad y ansiedad*, incluso con dosis moderadas, lo cual puede ser una manifestación del *síndrome de abstinencia* (v. más adelante) y es más agudo en las benzodiazepinas de acción corta, cuyo efecto desaparece más rápidamente. Además, las benzodiazepinas pueden producir *amnesia anterógrada* (olvido de acontecimientos próximos), por interferir con el proceso de consolidación y almacenamiento de la memoria. Otros efectos adversos

TABLA 18-1. Principales características farmacocinéticas de las benzodiazepinas

Benzodiazepina	T _{1/2} eficaz (h)	Absorción oral	Metabolitos activos
De acción larga			
Bromazepam	10-20	Muy rápida	Sí
Clobazam	20-50	Lenta	Sí
Clorazepato dipotásico	40-60	Rápida	Sí
Clordiazepóxido	7-30	Lenta	Sí
Diazepam	15-60	Muy rápida	Sí
Halazepam	15-35	Lenta	Sí
Ketazolam	50-100	Lenta	Sí
Pinazepam	15-17	Muy rápida	Sí
De acción corta			
Alprazolam	11-15	Muy rápida	No
Bentazepam	3-4,5	Rápida	No
Clotiazepam	4-18	Muy rápida	No
Lorazepam	10-20	Lenta	No

t_{1/2}: vida media.

son: debilidad, cefalalgia, visión borrosa, vértigos, náuseas, vómitos, malestar epigástrico y diarrea. Pueden haber reacciones alérgicas, hepatotóxicas y hematológicas, pero la incidencia es baja. Como sus efectos cardiovasculares son leves, se emplean mucho en pacientes con alteraciones cardíacas, en quienes se ha observado que dosis terapéuticas producen en algunos casos hipotensión o reducción del gasto cardíaco. Además, pueden deprimir el centro respiratorio cuando se administran dosis elevadas o existe una enfermedad respiratoria previa o miastenia (están contraindicadas en estas circunstancias).

Por otro lado, cuando se administran las benzodiazepinas durante un tiempo prolongado (más de 6 meses) pueden aparecer con dosis terapéuticas usuales *tolerancia* y *dependencia psicológica y física*, la cual se manifiesta en forma de síndrome de abstinencia que aparece tras la supresión del fármaco (ansiedad e insomnio de rebote, irritabilidad, mareos, pérdida de apetito, alteraciones sensoriales, acompañado en ocasiones de temblor, rigidez muscular e incluso crisis convulsivas y psicosis). Este síndrome es tanto más intenso cuanto mayor hayan sido la dosis y el tiempo de administración (pueden aparecer síntomas de abstinencia con dosis 2-5 veces las usuales a las 2-3 semanas de tratamiento continuado o con dosis terapéuticas usuales tras 6-8 meses de tratamiento). Este

síndrome es más probable, intenso y breve al interrumpir el tratamiento con una benzodiazepina de acción corta (debido al descenso brusco de las concentraciones en sangre), es menos pronunciado y dura varios días con las de acción larga (la lentitud de eliminación compensa la supresión brusca del tratamiento). No obstante, las benzodiazepinas de acción larga presentan mayores problemas de acumulación con la administración repetida (aparición de sedación excesiva, tendencia a los accidentes), por lo que la selección de un tipo u otro debe basarse en una evaluación de qué tipo de riesgos (sedación o sintomatología de retirada) son más probables o menos perjudiciales en cada caso concreto.

Para minimizar los cuadros de abstinencia se recomienda utilizar las benzodiazepinas sólo cuando sea necesario, a la dosis mínima efectiva y en tratamientos de corta duración (preferiblemente inferiores a 1 mes y nunca más de 4-6 meses). Además, no se debe interrumpir bruscamente la medicación, sino reducir la dosis de forma gradual a lo largo de 4-8 semanas (reducir la dosis a la mitad, mantenerla durante un período equivalente a 5 veces la semivida de eliminación y suspender definitivamente).

Los ancianos son más propensos a experimentar los efectos secundarios de las benzodiazepinas, y en ellos son más frecuentes las reacciones paradójicas de insomnio y agitación, así como el riesgo de caídas y fracturas (debido a sedación excesiva). Estos pacientes tienen una mayor sensibilidad a la acción farmacológica (experimentan a dosis más bajas tanto los efectos beneficiosos como los perjudiciales) y deficiencias en la biotransformación hepática que provocan acumulación del fármaco (la semivida de eliminación de ciertas benzodiazepinas puede llegar a duplicarse). Por ello en pacientes geriátricos se deben seleccionar benzodiazepinas no metabolizables en el hígado y con una semivida de eliminación corta o intermedia y es recomendable ajustar progresivamente la dosis (por regla general debe ser la mitad que la de los adultos jóvenes).

La *intoxicación aguda* de benzodiazepinas produce *depresión del sistema nervioso central* que puede llegar al coma, pero muy rara vez se produce la muerte en adultos sanos, a no ser que se hayan ingerido simultáneamente otros depresores centrales (alcohol, anestésicos, opiáceos), ya que puede producirse una depresión respiratoria intensa que incluso puede llegar a ser mortal. En estos casos puede ser útil la administración intravenosa de flumazenilo (antagonista específico de las benzodiazepinas) con efecto rápido pero corto, ya que tiene una semivida de eliminación (1 h) inferior a la de las benzodiazepinas, por lo que para evitar recaídas (después de la recuperación inicial) se debe repetir la dosis durante todo el período de permanencia en plasma de dosis tóxicas de benzodiazepinas. No obstante, la mayoría de los cuadros de intoxicación aguda revierten en 24 h sin más medidas que las habituales de mantenimiento de constantes biológicas, lo que constituye una ventaja importante dado que estos fármacos se utilizan a menudo en intentos de suicidio.

Interacciones farmacológicas. Potencian los efectos depresores del sistema nervioso central de otros fármacos (alcohol, barbitúricos, antipsicóticos, opiáceos, antihistamínicos sedantes). Es de especial importancia la interacción con el alcohol, por el peligro que supone para los conductores, ya que puede alterarse el estado de conciencia y la capacidad de conducir. Por otro lado, antagonizan la acción de la levodopa. Con respecto a las interacciones farmacocinéticas, inhiben su metabolismo hepático con posible potenciación de su acción y/o toxicidad: cimetidina, diltiazem, disulfiram, isoniazida, antifúngicos imidazólicos, bloqueadores β , inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), omeprazol y anticonceptivos orales, mientras que la fenitofina, el fenobarbital, la carbamacepina y la rifampicina lo incrementan (con posible pérdida de su efecto). En grandes fumadores de cigarrillos puede estar disminuida la efectividad de estos fármacos a las dosis habituales debido a que fumar cigarrillos produce inducción enzimática.

Aplicaciones terapéuticas. Tratamiento de primera elección en los cuadros de ansiedad generalizada; prácticamente todas tienen la misma eficacia, aunque varía el modo de utilizarlas en función de la duración del efecto y de la relación o posibilidad de separación del efecto sedante. Además, pueden emplearse en algunos espasmos y contracturas musculoesqueléticas, en cuadros epilépticos y convulsivos, en medicación preanestésica, en el tratamiento del delirium tremens y de los síntomas de abstinencia alcohólica (tabla 18-2). Son poco eficaces en la ansiedad asociada a las fobias, trastornos obsesivo-compulsivos y trastornos de estrés postraumático. Algunas benzodiazepinas, como el alprazolam, pueden administrarse a dosis más altas que las ansiolíticas en las depresiones leves y en el tratamiento de los ataques de pánico y agorafobia, pero aunque actúa en 1-2 días, no se recomienda su uso sistemático en estos casos, ya que suele producir ansiedad de rebote entre las dosis y puede ser difícil interrumpir el tratamiento (aumenta el riesgo de adicción y síndrome de retirada). Otras se utilizan sólo como hipnóticos (flurazepam, lormetazepam o triazolam), antiepilépticos (clonazepam) o como sedantes preanestésicos por vía parenteral (midazolam).

Cuidados de enfermería. En general, las benzodiazepinas de acción corta se prescriben en un régimen de 3 o 4 dosis diarias para mantener permanentemente el efecto ansiolítico y las de acción más prolongada se dan en una sola dosis o dos veces al día, pero se tarda de 6 a 10 días en alcanzar el nivel estable. Hay que recordar que los ancianos y debilitados son especialmente susceptibles a sus efectos adversos, por lo que deberán recibir una dosis inicial menor. Además, los pacientes deben ser advertidos de que las benzodiazepinas pueden producir amnesia anterógrada y, con el uso prolongado o dosis elevadas, adicción, presentándose un cuadro de abstinencia tras la interrupción brusca del tratamiento.

BUSPIRONA

Único fármaco ansiolítico derivado de las azaspirodecanodionas comercializado en España.

Mecanismo de acción. La mayor parte del efecto ansiolítico se debe a disminución de la actividad serotoninérgica por actuar como agonista parcial de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} (a nivel presináptico tienen una acción agonista sobre autorreceptores inhibitorios).

Acciones farmacológicas. Presenta actividad ansiolítica y antidepresiva, y su eficacia ansiolítica es similar a la de las benzodiazepinas, pero se necesitan 2 semanas (a veces hasta 3-4 semanas) de tratamiento para que aparezca dicha acción (lo que sugiere una modulación crónica de los receptores serotoninérgicos para que manifieste la actividad terapéutica). A diferencia de las benzodiazepinas, no tiene acción hipnótica, sedante, anticonvulsivante o miorelajante.

Farmacocinética. Se absorbe bien por vía oral, se une en un 95% a las proteínas plasmáticas y sufre intenso metabolismo de primer paso hepático, dando un metabolito activo con una actividad ansiolítica 20-25% de la buspirona, eliminándose por orina (29-63%) y por heces (13-38%). Su semivida de eliminación es de 2-11 h. La farmacocinética de la buspirona no parece presentar alteraciones en la población geriátrica.

Efectos adversos. Los más frecuentes al principio del tratamiento son inquietud, nerviosismo, insomnio, cefaleas, parestesias, mareos, vértigos y náuseas, pero tienden a remitir al continuar el tratamiento. Además, puede producir disforia, e incluso se ha notificado la aparición de pensamientos suicidas. A diferencia de las benzodiazepinas, no altera la memoria, no produce sedación, trastornos cognitivos o psicomotores ni se ha notificado el desarrollo de dependencia física o abstinencia.

Interacciones farmacológicas. No potencia los efectos del alcohol ni otros fármacos depresores centrales. Se puede potenciar mutuamente la toxicidad de la buspirona y del diazepam. Pueden aparecer reacciones hipertensivas cuando se asocia con los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO). El verapamilo, el diltiazem y la eritromicina incrementan la concentración plasmática de la buspirona con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, mientras que la rifampicina la disminuye (con inhibición de su efecto). A su vez, la buspirona incrementa las concentraciones plasmáticas de haloperidol (se desaconseja su asociación).

Aplicaciones terapéuticas. Indicada en el tratamiento a corto plazo de los trastornos de ansiedad generalizada con o sin depresión asociada (15-60 mg/día repartidos en 2-3 tomas), alcanzándose el máximo beneficio terapéutico a las 4-6 semanas de tratamiento. También está indicada en aquellos casos en que las benzodiazepinas producen demasiados efectos secundarios (como en ancianos) o en aquellos pacientes con antecedentes de drogodependencia. Es poco eficaz en pacientes que previamente han sido tratados con benzodiazepinas y no es útil en casos agudos

TABLA 18-2. Aplicaciones terapéuticas y dosis oral diaria recomendada (adultos) para los trastornos de ansiedad

Benzodiacepina	Indicaciones autorizadas en España	Dosis (mg/día*)	Observaciones
De acción larga			
Bromazepam	Ansiedad, fobia, obsesiones, angustia, dificultad de contacto interpersonal y comunicación, organoneurosis	4,5-36	Por lo general no está indicado en niños, salvo indicación médica
Clobazam	Estados de ansiedad agudos y crónicos, ansiedad que acompaña a los estados depresivos o a las psicosis, alcoholismo, epilepsia	20-80	Tratamiento coadyuvante en epilepsia, especialmente en formas parciales no controladas por tratamiento convencional
Clorazepato dipotásico	Ansiedad, fobia, histeria, insomnio	15-100	Se puede utilizar por vía intramuscular o intravenosa (dosis 20 mg/8 h)
Clordiazepóxido	Ansiedad, fobia, histeria, insomnio, alcoholismo crónico, espasmos musculares de variada etiología	15-75	En alcoholismo crónico puede llegarse a un máximo de 300 mg/día; uso aceptado en niños > 6 años
Diazepam	Ansiedad (sola o asociada a otras alteraciones orgánicas o psíquicas), insomnio, espasmos musculares, alcoholismo crónico, premedicación anestésica, epilepsia, espasticidad cerebral, terrores nocturnos y sonambulismo en niños, sedante en cirugía menor	4-40	Puede utilizarse por vía intramuscular, intravenosa (5-10 mg/4-6 h) o rectal (5-10 mg/día). Uso aceptado de la vía rectal como anticonvulsivo en niños cuando se precisa acción rápida y la vía parenteral sea indeseable o impracticable
Halazepam	Neurosis (de ansiedad, fóbica, histérica)	60-160	Uso no recomendado en < 18 años
Ketazolam	Neurosis de ansiedad, insomnio, espasmos musculares, espasticidad cerebral	15-75	Uso no recomendado en < 18 años
Pinazepam	Ansiedad y tensión de origen psiconeurótico, depresivo, involutivo o psicosomático	5-20	Uso no recomendado en niños
De acción corta			
Alprazolam	Ansiedad, angustia con o sin agorafobia	1-4	Uso no recomendado en < 18 años
Bentazepam	Ansiedad, fobia, histeria, insomnio	75-150	Uso no recomendado en niños
Clotiazepam	Ansiedad, premedicación anestésica, neuroleptoanalgesia	15-60	Uso no recomendado en niños
Lorazepam	Ansiedad, fobia, histeria, insomnio, alcoholismo crónico, pánico, ansiedad ligada a procedimientos quirúrgicos y/o diagnósticos, náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia	2-10	Uso aceptado en > 5 años

*Estas dosis deberán reajustarse en caso de insuficiencia hepática o renal, niños, ancianos y pacientes debilitados

de ansiedad (su efecto ansiolítico puede tardar hasta 3 semanas en aparecer), en crisis de angustia ni en la fobia social. Este fármaco carece de actividad sobre el complejo receptor GABA-benzodiacepínico, por lo que no puede ser utilizado para mejorar o prevenir los síntomas del síndrome de abstinencia benzodiacepínica.

Cuidados de enfermería. La buspirona es una alternativa no sedante a las benzodiacepinas, pero el efecto ansiolítico tarda semanas en aparecer (2-4 semanas). En caso de cambio de benzodiacepinas a buspirona, debe retirarse lentamente la benzodiacepina para evitar la abstinencia, ya que la acción farmacológica es totalmente diferente.

OTROS ANSIOLÍTICOS

Antidepresivos

Algunos antidepresivos, como los tricíclicos, los ISRS, los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS), así como los IMAO, son el tratamiento de elección en diversos cuadros de ansiedad (v. cap. 20).

Son los fármacos de elección en pacientes que presentan un cuadro mixto de ansiedad y depresión, y también resultan eficaces en los trastornos de ansiedad generalizada.

En los trastornos obsesivo-compulsivos son eficaces los ISRS (como fluoxetina, fluvoxamina o sertralina) y la clo-

mipramina (antidepresivo tricíclico). Los *trastornos de pánico* pueden tratarse con los ISRS, los antidepresivos tricíclicos clomipramina e imipramina, así como con algunos IMAO (tranilcipromina), aunque estos últimos no se utilizan como fármacos de primera elección debido a las interacciones alimentarias que se pueden producir. Además son útiles los antidepresivos tricíclicos de tipo serotérgico y los ISRS en *reducir las pesadillas y recuerdos traumáticos característicos de los trastornos por estrés posttraumático*, aunque no se recomienda tratamiento sin psicoterapia.

La *fobia social* puede tratarse de forma satisfactoria con una combinación de psicoterapia (terapia cognitiva conductual) y farmacoterapia, como los ISRS (escitalopram y paroxetina), la clomipramina (antidepresivo tricíclico), la tranilcipromina (IMAO) o la venlafaxina (IRNS). Para las fobias específicas (como el miedo a las alturas o a los animales), no suele recomendarse la terapia farmacológica, sino la terapia conductual.

Cuidados de enfermería. Se utilizan dosis superiores de estos fármacos en los trastornos de ansiedad a las necesarias en la depresión, y se necesitan de 1 a 3 meses para observarse efecto terapéutico. Algunos pacientes con trastornos de pánico tienen dificultades de tolerancia por reacciones de hiperestimulación, por lo que se recomienda comenzar el tratamiento con la dosis más baja posible e ir incrementándola de forma gradual o bien asociarlos inicialmente con una benzodiacepina para evitar el aumento inicial de la ansiedad.

Antihistamínicos

Algunos antihistamínicos H_1 , como la hidroxizina, se pueden utilizar como ansiolíticos, aunque a dosis tan elevadas que produce intensa sedación (400 mg/día). Estos fármacos están reservados, no obstante, para pacientes propensos a la adicción, alcohólicos o resistentes a otros tratamientos.

Bloqueadores betaadrenérgicos

Los bloqueadores β , como el propranolol, se usan para tratar algunas formas de ansiedad en que los síntomas físicos son importantes. Actúan bloqueando las manifestaciones somáticas adrenérgicas de la ansiedad (palpitaciones, temblor, sudoración) al interrumpir el estímulo adrenérgico. Pueden ser útiles en las *fobias sociales* (al no interferir en la capacidad de atención, memoria, concentración) y en el «pánico de escena» (ansiedad antes de actuar o hablar en público) se sabe que 10-40 mg de propranolol 1 h antes de la actuación reduce de forma significativa la sintomatología somática y los temores derivados de ella.

Cuidados de enfermería. Los bloqueadores β pueden producir bradicardia, insuficiencia cardíaca, broncoespasmo y vasoconstricción periférica, por lo que no deben ser utilizados en pacientes asmáticos y en los que tienen trastornos del ritmo cardíaco.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Las benzodiacepinas son los fármacos más utilizados para el tratamiento de los trastornos de ansiedad, y su selección depende de sus características farmacocinéticas.
- Se debe utilizar la dosis mínima eficaz de benzodiacepinas durante el menor tiempo posible y no interrumpir el tratamiento de forma brusca ni modificar las dosis sin consultar con el médico (se puede producir dependencia y síndrome de abstinencia).
- No se deben tomar bebidas alcohólicas y no se aconseja la conducción de vehículos ni el manejo de maquinaria peligrosa o de precisión durante el tratamiento con benzodiacepinas.
- Se debe advertir al paciente de la posibilidad de amnesia anterógrada.
- Rara vez ocurre la muerte por una sobredosis de benzodiacepinas, a menos que se tomen otros fármacos depresores; en casos graves se utiliza el flumazenilo como antídoto.
- La buspirona tiene acción ansiolítica sin producir sedación, incoordinación ni adicción, aunque puede tardar hasta 4 semanas en actuar.
- Las benzodiacepinas son poco eficaces en la ansiedad asociada a las fobias, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos de pánico y trastornos de estrés posttraumático; en estos casos, el tratamiento de elección son los antidepresivos.
- Los bloqueadores β son útiles para controlar las manifestaciones somáticas adrenérgicas de la ansiedad.
- No hay que olvidar que, en la mayoría de los casos, el tratamiento psicoterapéutico es necesario junto con el farmacológico en los trastornos de ansiedad.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Argyropoulos SV, Sandford JJ, Nutt DJ. The psychobiology of anxiolytic drugs. Part 2: pharmacological treatments of anxiety. *Pharmacol Ther.* 2000;88:213-27.
- Catálogo de especialidades farmacéuticas. Consejo General Colegios Farmacéuticos, Einsa. Madrid; 2005.
- Clement Y, Chapouthier G. Biological bases of anxiety. *Neurosci Biobehav Rev.* 1998;22:623-33.
- Gasior M, Carter RB, Witkin JM. Neuropeptide steroids: potential therapeutic use in neurological and psychiatric disorders. *Trends Pharmacol Sci.* 1999;20:107-12.
- Hebb ALO, Poulin JF, Roach SP, Zacharko RM, Drolet G. Cholecystokinin and endogenous opioid peptides: interactive influence on pain, cognition, and emotion. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;39:1225-38.
- Hurlé MA. Fármacos ansiolíticos y sedantes. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana.* 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 579-94.
- Michael Kaplan E, Dupont RL. Benzodiazepines and anxiety disorders: a review for the practicing physician. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:941-50.
- Kasper S, Resinger E. Panic disorder: the place of benzodiazepines and selective serotonin reuptake inhibitors. *Eur Neuro-psychopharmacol.* 2001;11:307-21.
- Korpi ER, Sinkkonen ST. GABA_A receptor subtypes as targets for neuropsychiatric drug development. *Pharmacol Ther.* 2006; 109:12-32.
- Lyliard RB. An overview of generalized anxiety disorder: disease state-appropriate therapy. *Clin Ther.* 2000;22:A3-A24.
- Mitte K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *J Affect Disord.* 2005;88:27-45.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmacología.* 5.ª ed. Madrid: Elsevier; 2004.
- Rickels K, Rin M, Iyengar M, Duff D. Remission of generalized anxiety disorder: a review of the paroxetine clinical trials database. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:41-7.
- Silverstone PH. Qualitative review of SNRIs in anxiety. *J Clin Psychiatry.* 2004;Suppl 17:19-28.
- Yamada M, Yasuhara H. Clinical pharmacology of MAO inhibitors: Safety and future. *Neurotoxicology.* 2004;25:215-21.



CASOS CLÍNICOS

40. Paciente de 69 años de edad que acude a la consulta del médico porque desde hace 5 meses no puede dormir bien, tiene molestias digestivas, cefaleas, dolores musculares y taquicardia; se encuentra irritable y nervioso sin motivo aparente. Se le diagnostica un trastorno de ansiedad generalizada. ¿Qué benzodiacepina cree usted que le prescribirán y por qué?
41. Paciente de 50 años, diagnosticado de un cuadro de ansiedad hace 6 meses, que está recibiendo tratamiento con alprazolam. Acude a urgencias por presentar vértigo, palpitaciones, temblores, sensación de mareo y malestar, dolores musculares, irritabilidad, nerviosismo y ansiedad. Comenta que, como se encontraba mejor, dejó de tomar el tratamiento y aparecieron los síntomas. ¿A qué puede deberse la aparición de esta sintomatología?
42. Paciente de 30 años se le prescribe para el tratamiento de la ansiedad lorazepam. En la apertura de su historia médica se le olvida mencionar que está tomando anticonceptivos orales (estrógenos) para el control de la natalidad. ¿Cree usted que puede haber algún tipo de interacción entre estos fármacos?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

103. Señale la afirmación correcta acerca de las benzodiacepinas:
- Son agonistas parciales de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}.
 - No potencian el efecto depresor del alcohol.
 - Se utiliza en los trastornos obsesivo-compulsivos.
 - No producen dependencia física y psíquica.
 - Incrementan los efectos inhibidores del ácido gamma-aminobutírico.
104. ¿Cuál es el mecanismo de acción de la buspirona?
- Inhibición de la recaptación de la serotonina.
 - Acción agonista parcial de receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}.
 - Aumento de los efectos del GABA.
 - Agonista de receptores GABA_B.
 - Antagonista betaadrenérgico.

105. ¿Cuál de los siguientes fármacos no se utiliza en el tratamiento de la ansiedad?

- a) Diazepam.
- b) Buspirona.
- c) Flumazenilo.
- d) Ketazolam.
- e) Clordiazepóxido.

106. ¿Cuál de los siguientes efectos adversos es propio de las benzodiacepinas?

- a) Síndrome serotoninérgico.
- b) Síndrome neuroléptico maligno.
- c) Priapismo.
- d) Síndrome de abstinencia.
- e) Reacciones extrapiramidales.

107. Indique cuál de los siguientes fármacos se emplea preferentemente en el tratamiento de los trastornos de pánico o crisis de angustia:

- a) Propranolol.
- b) Diazepam.
- c) Imipramina.
- d) Buspirona.
- e) Hidroxizina.

108. Señale la afirmación correcta sobre el propranolol:

- a) Es el fármaco de elección en el «pánico de escena».
- b) Es inhibidor no selectivo de la recaptación de monoaminas.
- c) Se utiliza ampliamente para el tratamiento de los trastornos obsesivo-compulsivos.
- d) Es un antihistamínico H₁.
- e) Produce dependencia física y psíquica tras tratamiento prolongado.

HIPNÓTICOS

M.L. Villaverde Ruiz y L. Fernández López

OBJETIVOS

- Conocer los fármacos con acción hipnótica.
- Identificar los posibles efectos secundarios de estos fármacos.
- Determinar sus indicaciones según las alteraciones del sueño.
- Precauciones que se deben tomar para evitar complicaciones.
- Aprender a asesorar sobre medidas higiénicas que favorezcan el sueño natural.

INTRODUCCIÓN

Se consideran hipnóticas todas aquellas sustancias capaces de inducir y mantener el sueño sin producir anestesia.

El sueño está compuesto por dos estadios fisiológicos: *a*) sueño REM (movimiento ocular rápido) que se caracteriza por un grado de activación fisiológica similar al de la vigilia (excepto el tono muscular, ya que hay una atonía muscular) y porque durante éste se producen los sueños más vívidos, y *b*) sueño NREM (movimientos oculares no rápidos), durante éste la mayoría de las funciones fisiológicas están marcadamente reducidas en comparación con el estado de vigilia. En este sueño se distinguen cuatro fases: fase I, adormecimiento; fase II, sueño superficial, y fases III y IV, sueño profundo o lento. El sueño tiene una naturaleza cíclica, habitualmente progresa desde la vigilia, a través de las fases del sueño NREM, hasta el inicio del primer episodio REM.

Ningún fármaco cumple las características del hipnótico ideal: conciliar rápidamente el sueño, no modificar el patrón normal del sueño conservando su eficacia, cubrir la totalidad del sueño, no presentar efecto residual al día siguiente (somnolencia diurna, dificultad de concentración, etc.), no inducir tolerancia y/o dependencia.

Los trastornos del sueño pueden clasificarse en: primarios, relacionados con otras patologías mentales y relacionados con enfermedades orgánicas o inducidos por el consumo de sustancias. El insomnio es un problema común y con relativa frecuencia es un síntoma de una patología de base (enfermedad mental u orgánica); por tanto, descubrir la causa será fundamental para aplicar un correcto tratamiento; además, en todos los casos, es importante seguir unas normas o principios generales sobre una adecuada higiene del sueño.

CLASIFICACIÓN

Hipnóticos benzodiazepínicos

Todas las benzodiazepinas presentan cierto efecto hipnótico-sedante, pero atendiendo a sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, algunos están preferentemente comercializados como hipnóticos.

Según los tiempos de eliminación, parámetro que depende de la distribución y metabolización, las benzodiazepinas pueden ser: *a*) de acción muy corta (< 6 h): triazolam, midazolam, brotizolam; *b*) de acción corta (6-14 h): alprazolam, lorazepam, lormetazepam, loprazolam, oxazepam; *c*) de acción intermedia (12-14 h): flunitrazepam, nitrazepam, clonazepam, bromazepam, y *d*) de acción larga (> 24 h): medazepam, quazepam, flurazepam, ketazolam, diazepam, cloracepato.

Los fármacos con semivida prolongada tienen la ventaja de que producen síntomas de abstinencia menos intensos y los inconvenientes de una mayor acumulación del fármaco, mayor deterioro psicomotor y sedación diurna. Los de semivida breve tienen la ventaja de una menor acumulación y menor sedación diurna, y como inconvenientes, que producen síntomas de abstinencia más tempranos y más intensos, así como más insomnio «de rebote».

Hipnóticos no benzodiazepínicos

Entre ellos se encuentran la ciclopirlolona (zopiclona), que es un hipnótico de acción media; la imidazopirina (zolpidem), que es un hipnótico de acción corta, y el clormetiazol.

Otros psicofármacos con acción sobre el sueño

Entre los antidepresivos se encuentran los siguientes: amitriptilina (entre los tricíclicos), mianserina, trazodona y mirtazapina. En estos antidepresivos, el efecto hipnótico es un efecto colateral resultado de su acción sedante.

Entre los neurolépticos: levopromacina, olanzapina y quetiapina. Estos fármacos no son propiamente hipnóticos, si bien es su efecto sedante el que hace que puedan usarse con esta finalidad en algunos casos (v. cap. 22).

MECANISMO DE ACCIÓN

Benzodiazepinas

Tienen un perfil farmacológico característico, básicamente ejercen sus efectos a través de su unión al receptor benzodiazepínico que forma parte del complejo receptor GABA, que modula la apertura de los canales de cloro, produciendo una hiperpolarización celular que se traduce en una disminución de la excitabilidad neuronal. La unión a los receptores benzodiazepínicos de tipo omega 2 explica las acciones ansiolíticas y anticonvulsivantes, y la unión a los receptores de tipo omega 1 el efecto hipnótico-sedante. Tienen efecto inductor del sueño dependiendo de la dosis, producen un aumento en el tiempo total del sueño y un retraso en la aparición y duración de la fase REM, así como una reducción de las fases I, III y IV.

No benzodiazepínicos

La zopiclona también se fija a los receptores GABA benzodiazepínicos y el zolpidem tiene una acción agonista específica sobre el receptor benzodiazepínico omega 1.

Sus acciones se manifiestan en distintos parámetros del sueño: aumentan la duración del sueño, disminuyen el tiempo de comienzo del sueño, así como la cantidad de despertares nocturnos, no reducen la duración total de los estadios REM, disminuyen la fase I o de adormecimiento, no afectan o aumentan la fase II (sueño superficial) y respetan o prolongan las fases III y IV de sueño delta (sueño profundo).

El clormetiazol es un derivado de la fracción tiazólica de la vitamina B₁ y al parecer su efecto hipnótico se debe a que favorece de forma general la actividad gabaérgica.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Benzodiazepinas

Acciones ansiolíticas, anticonvulsivantes, sedantes-hipnóticas, miorelajantes.

No benzodiazepínicos

Tienen acciones similares, aunque las acciones de la zopiclona y el zolpidem se centran fundamentalmente sobre las propiedades sedantes-hipnóticas.

FARMACOCINÉTICA

Las benzodiazepinas se absorben con facilidad después de la administración oral, y alcanzan la máxima concentración en 1-4 h. Presentan una alta fijación a proteínas (85-100%) y debido a su elevada liposolubilidad atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica y la placenta, y se excretan en la leche materna. Se metabolizan en el hígado, produciendo en algunos casos metabolitos con actividad farmacológica que alargan la vida media de la benzodiazepina. La excreción se produce principalmente por orina y en menor proporción por heces. En la tabla 19-1 se muestran algunos parámetros farmacocinéticos de estas sustancias (entre las benzodiazepinas se han seleccionado las que suelen emplearse como hipnóticos).

La vía de administración habitual de estas sustancias, cuando se utilizan como hipnóticos, es la oral. Es aconsejable utilizar las mínimas dosis durante el menor tiempo posible. En ancianos, por norma general, es aconsejable utilizar la mitad de la dosis que en adultos debido a que se eliminan con mayor lentitud. También es aconsejable ajustar las dosis en caso de insuficiencia renal y/o hepática. La posología indicada en adultos y ancianos se expone en la tabla 19-2.

Las benzodiazepinas pueden alterarse con la exposición a la luz.

EFFECTOS ADVERSOS

Tanto las benzodiazepinas como los hipnóticos no benzodiazepínicos pueden tener efectos adversos similares. Efectos neuropsiquiátricos: *somnolencia diurna, amne-*

TABLA 19-1. Farmacocinética de algunos hipnóticos

Fármaco	Unión a proteínas plasmáticas (%)	T _{máx} (h)	t _{1/2} (h)	Metabolitos activos
Triazolam	85	1,2	2,6	No son significativos
Brotizolam	90	1,1	5	–
Midazolam	2	0,3	1,5-3	Sí
Lormetazepan	85	0,8-1,2	9-12	No
Loprazolam	80	15-30	8	Sí
Flunitrazepam	77-88	1	15-24	No
Nitrazepam	87	1-2,4	25-35	No
Flurazepam	97	15-45	50-100	Sí
Clormetiazol	65	0,15-1	4	-
Zopiclona	45	1,5	5-6	No significativos
Zolpidem	92	0,5-3	2,4	No significativos

T_{máx}: pico plasmático máximo; t_{1/2}: vida media plasmática.

TABLA 19-2. Posología, velocidad de absorción y tipo de acción de algunos hipnóticos

Fármaco	Velocidad de absorción	Tipo de acción	Posología media en adultos (mg/día)	Posología en ancianos
Triazolam	Rápida	Corta	0,125-0,250	0,125
Midazolam	Rápida	Corta	7,5-15	7,5
Brotizolam	Rápida	Corta	0,25-0,50	0,125
Clormetiazol	Rápida	Corta	400-800	200-400
Zopiclona	Rápida	Corta	7,5	3,75
Zolpidem	Rápida	Corta	10	5
Loprazolam	Lenta	Intermedia	1-2	0,5-1
Alprazolam	Intermedia	Intermedia	0,5	0,25
Lorazepam	Intermedia	Intermedia	1-2	0,5
Lormetazepam	Rápida	Intermedia	1-2	0,5
Flunitrazepam	Rápida	Intermedia	0,5-1	0,5
Flurazepam	Rápida	Prolongada	15-30	7,5-15
Bromacepam	Rápida	Prolongada	1,5-3	0,75

sia anterógrada, obnubilación, déficits cognitivos leves, incoordinación motora, mareo, debilidad muscular, astenia, apatía, dificultad de concentración, disminución del estado de alerta y cefalea. También *insomnio de rebote* (dificultad de conciliación del sueño) después de su uso; el insomnio «de

rebote» puede observarse en la retirada de las benzodiazepinas de acción corta o intermedia, efecto que ha sido atribuido a la imposibilidad de restablecer la homeostasia del complejo GABA, mientras que no suele manifestarse con las de acción larga. Efectos *no neuropsiquiátricos*: *hipo-*

tensión, taquicardia, palpitaciones, náuseas, diarreas, sequedad de boca, sabor metálico, reacciones cutáneas, prurito, alteraciones de la libido, diplopía, visión borrosa, y en pocas ocasiones hepatotoxicidad y alteraciones hematológicas.

Raramente se presenta «reacción paradójica», caracterizada por ansiedad, excitación, hiperactividad, agresividad, irritabilidad, desorientación temporo-espacial, hiperreflexia, sueños vívidos, pesadillas. Es más frecuente con el empleo de triazolam, y las personas más predispuestas son las ancianas.

Crean *dependencia física y tolerancia*, aumentando el riesgo cuando se utilizan dosis altas durante períodos prolongados, por lo que se recomienda utilizar las mínimas dosis, durante el menor tiempo posible y no interrumpir bruscamente el tratamiento sino de forma gradual para evitar el síndrome de abstinencia, caracterizado por: *inquietud, ansiedad, insomnio y temblor*, y en los casos graves puede cursar con *delirios, alucinaciones y convulsiones*.

INTERACCIONES

Benzodiacepinas

Interacciones comunes (v. cap. 18).

No benzodiacepínicos

El uso conjunto con depresores del sistema nervioso central (alcohol, barbitúricos, opioides, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos) por sinergia adi-

tiva puede incrementar la aparición de efectos secundarios y aumentar el riesgo de depresión respiratoria. El uso conjunto con benzodiacepinas aumenta el riesgo de aparición de síndrome de privación. La zopiclona tiene sinergia aditiva con los depresores neuromusculares (curarizantes, miorelajantes). Sustancias inductoras de las enzimas hepáticas CYP3A4 (rifampicina, carbamacepina, fenobarbital, difenilhidantoína) disminuyen las concentraciones plasmáticas de zopiclona y zolpidem. Fármacos inhibidores de estas enzimas (eritromicina, ketoconazol) por inhibición metabólica aumentan las concentraciones de zopiclona y zolpidem. La cimetidina disminuye el aclaramiento plasmático del clorometiazol por inhibición metabólica, alargando su vida media. Se han descrito casos aislados de interacción con propanolol.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

La administración de benzodiacepinas de vida media corta, con una vida media similar a la del sueño fisiológico y sin metabolitos activos de larga o media duración, tal vez serían las más adecuadas *como hipnóticos*. En el insomnio de conciliación se debe utilizar de forma preferente los fármacos de absorción rápida y vida media corta. En el despertar frecuente o temprano y si existe ansiedad matutina son preferibles los fármacos de acción intermedia o larga. En los ancianos es recomendable administrar preferentemente clorometiazol.

El zolpidem es eficaz para inducir el sueño, por lo que está especialmente indicado en el insomnio de concilia-

TABLA 19-3. Efectos a corto y largo plazo de los hipnóticos

Fármaco	Efecto a corto plazo	Efecto a largo plazo	Efectos secundarios
Triazolam	Eficaz en inducción y mantenimiento	Pérdida de eficacia	Insomnio «de rebote» Ansiedad diurna
Brotizolam	Eficaz en inducción	Leve o nula pérdida de eficacia	Escasa somnolencia No insomnio «de rebote»
Midazolam	Algo eficaz en inducción	Levemente eficaz	Insomnio «de rebote» Ansiedad diurna
Lormetazepam	Eficaz en inducción	Pérdida de eficacia	Insomnio «de rebote» Ansiedad diurna
Loprazolam	Eficaz en inducción y mantenimiento	Leve pérdida de eficacia	Escasa somnolencia Escaso insomnio «de rebote»
Flunitrazepam	Eficaz en inducción	Leve pérdida de eficacia	Insomnio «de rebote»
Nitrazepam	Eficaz en inducción	Leve pérdida de eficacia	Insomnio «de rebote»
Flurazepam	Eficaz en inducción y mantenimiento	Leve pérdida de eficacia	Somnolencia diurna
Zopiclona	Eficaz en inducción y mantenimiento	No pérdida de eficacia	Insomnio «de rebote»
Zolpidem	Eficaz en inducción	No pérdida de eficacia	Insomnio «de rebote»

ción, y la zopiclona es eficaz para inducir y mantener el sueño, por lo que está indicado en el insomnio de conciliación, en el despertar nocturno y temprano por la mañana. Ambas sustancias están indicadas en el tratamiento a corto plazo del insomnio, se recomienda no exceder las 4 semanas incluyendo el período de retirada del producto.

El insomnio transitorio y de corta duración puede tratarse con hipnóticos. En el insomnio crónico siempre tendrá que tratarse la causa que lo produce y los hipnóticos se administrarán como complemento, de forma discontinua, uno de cada 3 días. En general, se aconsejan tratamientos continuos a corto plazo o discontinuos a más largo plazo.

En la tabla 19-3 se exponen los efectos a corto y largo plazo de estos fármacos.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Están contraindicados en la miastenia grave y la insuficiencia respiratoria aguda y/o grave debido a su efecto miorrelajante, en la insuficiencia hepática grave, en el síndrome de apnea del sueño y en el glaucoma de ángulo cerrado, ya que el posible efecto anticolinérgico puede aumentar la presión intraocular.

No se recomienda su empleo durante el embarazo y la lactancia, pues se excretan en la leche materna.

Usar con precaución en ancianos, en casos de insuficiencia renal, hepática y/o respiratoria crónica, en pacientes con trastornos cognitivos, así como en pacientes con antecedentes de drogodependencia.

Se desaconseja formalmente el uso simultáneo de bebidas alcohólicas con cualquiera de estas sustancias, tanto benzodiacepínicas como no benzodiacepínicas.

La zopiclona contiene almidón de trigo, lo que deberá tenerse en consideración en pacientes con enfermedad celíaca.

CUIDADOS DE ENFERMERÍA

Conviene controlar la presión arterial ante el riesgo de producir hipotensión y observar la aparición de problemas respiratorios que pudieran agravarse por estas sustancias.

Es recomendable estar atentos a la posible aparición de una reacción paradójica, especialmente en ancianos.

En los pacientes ancianos con un mayor deterioro cognitivo conviene vigilar el nivel de conciencia, por la posibilidad de que induzcan cuadros confusionales.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- El insomnio puede ser un síntoma de un trastorno subyacente, por lo que su tratamiento correcto implica abordar la enfermedad de base.
- El insomnio con relativa frecuencia es el resultado de una serie de hábitos inadecuados de vida; por tanto, se recomienda dar consejos generales sobre la adecuada higiene del sueño: no dormir durante el día, no tomar sustancias estimulantes (café, té, bebidas de cola, alcohol) durante la tarde, evitar ambientes ruidosos o muy luminosos durante la noche, evitar las cenas pesadas, etc.
- Por el riesgo de dependencia y tolerancia que conllevan los hipnóticos, se recomienda restringir su uso a situaciones puntuales y mantenerlos el menor tiempo posible, así como retirarlos de manera gradual para evitar la aparición de posibles síntomas de abstinencia.
- Es importante saber que, aunque con carácter infrecuente, los hipnóticos pueden producir una reacción paradójica, es decir, producir efectos contrarios a los esperados.
- Se debe advertir al paciente de la conveniencia de evitar las bebidas alcohólicas por la suma de efectos, así como aconsejar que se extremen los cuidados si se hace uso de maquinaria peligrosa o en la conducción de vehículos, ya que los hipnóticos aumentan los tiempos de respuesta y/o disminuyen el estado de alerta.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Azanza JR. Guía práctica de psicofármacos, opioides y drogas de abuso. Madrid: Roche; 1995.
 Camara JM, Dualde F. Manual de Psicofarmacoterapia. Madrid: You & Us, S.A.; 2001.
 Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA. Tratado de Psiquiatría. Barcelona: Ancora S.A.; 1996.
 Holbrook AM. Treating insomnia. BMJ. 2004;329:1198-9.

Kaplan y Sadock. Sinopsis de Psiquiatría. Barcelona: Waverly Hispánica S.A.; 2004.
 Saiz J, Montes JM. Fármacos sedantes/hipnóticos. Medicine. 2003;8:5711-4.
 Stephen MS. Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas. Barcelona: Editorial Ariel S.A.; 2002.
 Vázquez Barquero JL. Psiquiatría en atención primaria. Madrid: Aula Médica, S.A.; 1998.



CASOS CLÍNICOS

43. Mujer de 78 años de edad afectada de deterioro cognitivo leve, en tratamiento desde hace 4 días con lormetazepam, y que presenta un cuadro de irritabilidad, excitación nocturna y desorientación temporo-espacial. ¿Cuál debe ser la actitud terapéutica que tomar?
44. Varón de 19 años de edad, sin antecedentes de patología física o psíquica alguna, que presenta dificultad para conciliar el sueño antes de la madrugada y con prolongación de las horas del sueño hacia la mañana. ¿Cuál debe ser la actitud terapéutica a tomar?
45. Paciente de 25 años de edad que presenta desde hace unas 2 semanas cambios comportamentales, irritabilidad, suspicacia y dificultad para conciliar el sueño por la presencia de alucinaciones auditivas. ¿Cuál sería el tratamiento farmacológico indicado para este tipo de insomnio?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

109. **En un paciente con una insuficiencia respiratoria aguda está contraindicado:**
- Las benzodiacepinas de vida media larga.
 - Antidepresivos tricíclicos.
 - Quetiapina.
 - Clometiazol.
 - Todos.
110. **La reacción paradójica producida por los hipnóticos, se caracteriza por:**
- Euforia.
 - Somnolencia.
 - Excitación, ansiedad.
 - Aumento de los reflejos.
 - Apatía.
111. **La retirada brusca de los hipnóticos benzodiacepínicos conlleva un riesgo de:**
- Síndrome de abstinencia.
 - Hipersomnia refleja.
 - Letargia.
 - Síndrome depresivo.
 - Euforia.
112. **El uso de hipnóticos requiere precauciones en:**
- Miastenia grave.
 - Insuficiencia respiratoria.
 - Apnea del sueño.
 - Glaucoma de ángulo cerrado.
 - En todas ellas.
113. **En un paciente anciano tratado con hipnóticos de forma habitual, se debe controlar:**
- Nivel de conciencia.
 - Diuresis.
 - Ritmo cardíaco.
 - Coloración de piel y mucosas.
 - Coloración de heces.

114. La vía de administración habitual de los hipnóticos es:

- a) Oral.
- b) Intramuscular.
- c) Subcutáneo.
- d) Inhalada por vía bronquial.
- e) Todas.

ANTIDEPRESIVOS

C.C. Sánchez Mateo

OBJETIVOS

- Diferenciar los fármacos antidepresivos según su mecanismo de acción.
- Conocer los efectos adversos e interacciones más importantes de los antidepresivos.
- Citar otras aplicaciones terapéuticas de estos fármacos.
- Destacar los aspectos más relevantes para enfermería de estos fármacos.

INTRODUCCIÓN

La depresión es uno de los motivos de discapacidad más habituales en el ámbito mundial. Se puede definir como un trastorno del estado del ánimo, habitualmente recurrente, que se caracteriza por la manifestación durante un período de al menos 2 semanas de una serie de síntomas tales como humor disfórico, pérdida de interés por las actividades usuales, sentimientos de culpa y de inutilidad, trastornos del apetito y del sueño, trastornos psicomotrices, disminución de la libido, problemas de concentración e ideas suicidas, así como síntomas somáticos diversos (cefaleas, mareo inespecífico, dolor abdominal inespecífico). Además, la depresión se encuentra habitualmente asociada con otras enfermedades, como la ansiedad, dificultando su diagnóstico.

Su clasificación no es fácil, pero en la actualidad se aceptan las directrices del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM) de la Asociación Psiquiátrica Americana, donde se distinguen tres subtipos de depresión: *depresión mayor* (en la cual hay uno o más episodios de depresión mayor), *trastornos distímicos* (forma crónica y leve de depresión) y *depresión atípica* (presenta bulimia e hipersomnia, ansiedad en grado significativo, ideas fóbicas). No obstante, se siguen utilizando los términos de *reactiva* o *endógena*, según exista o no una causa aparente que desencadene la depresión; *secundaria*, cuando aparece en el curso de otra enfermedad orgánica o psíquica; *mayor* o *menor* según la gravedad e intensidad de sus síntomas; *unipolar* o *bipolar* según que sólo exista depresión o episodios alternantes de depresión y manía.

En general se acepta que los trastornos depresivos se deben a un déficit funcional de la neurotransmisión monoaminérgica central (noradrenalina, serotonina y, en menor medida, dopamina), ya que la gran mayoría de los antidepresivos aumentan, por distintos mecanismos, las concentraciones de estos neurotransmisores en el espacio sináptico (unos producen un aumento general de aminas, otros son más selectivos). Sin embargo, este mecanismo no puede explicar por sí solo que sean necesarias al menos de 2 a 4 semanas después de iniciarse el tratamiento para observar el efecto terapéutico de los antidepresivos y que existan fármacos con un meca-

nismo de acción distinto que presenten actividad anti-depresiva. Por ello se desplazó el interés hacia los receptores, encontrándose que tras la administración crónica de los antidepresivos eficaces se producen alteraciones en la densidad y actividad funcional de varios receptores cerebrales (disminución de la densidad de los receptores betaadrenérgicos y de los receptores 5-HT_{2A}, entre otros), por lo que es posible que el mecanismo de acción esté mediado, en parte, por cambios adaptativos de la función de los receptores de monoaminas. También pueden estar implicados en la depresión otros neurotransmisores y neuromoduladores (como el ácido gamma aminobutírico [GABA], prostaglandinas y neuropeptidos), así como los sistemas de segundos mensajeros. Se ha sugerido también que en la depresión hay una actividad aumentada del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. No obstante, pese a las insuficiencias de la teoría monoaminérgica, actualmente ésta sigue siendo la mejor forma de comprender las acciones de los fármacos antidepresivos.

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS

El tratamiento farmacológico de la depresión se inició en la década de 1950 con los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y los antidepresivos tricíclicos. Desde entonces se han desarrollado antidepresivos con mecanismos de acción más específicos, con mejor perfil de efectos adversos y más seguros en caso de sobredosis.

Los antidepresivos se pueden clasificar según su mecanismo de acción como se muestra en la tabla 20-1.

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA

Se dividen en dos grupos: inhibidores no selectivos (tranilcipromina) e inhibidores reversibles y selectivos de la MAO-A (moclobemida).

Mecanismo de acción. Inhiben la enzima MAO, impidiendo la degradación oxidativa de la noradrenalina y la serotonina (5-HT) tanto a nivel central como periférico, aumentando su concentración neuronal y potenciando su efecto.

Existen dos formas de enzima MAO: la forma A, con preferencia de sustrato por la noradrenalina y la 5-HT; y la forma B, que presenta preferencia de sustrato por la feniletilamina y la bencilamina, actuando ambas enzimas sobre la tiramina y dopamina. La actividad antidepresiva se asocia a la inhibición de la MAO-A.

Los IMAO tradicionales son *inhibidores no selectivos* (actúan sobre las dos formas enzimáticas) e *irreversibles* de la MAO, por lo que su efecto se mantiene hasta que el organismo es capaz de sintetizar nuevas moléculas de enzima (unas 2 semanas). Esto implica que cualquier manifestación adversa, y especialmente, cualquier intoxicación, puede tener consecuencias muy graves. En la actualidad se han desarrollado nuevas sustancias que son *inhibidores reversibles y selectivos* de la MAO-A (RIMA), como la moclobemida, que si bien no son superiores en cuanto a eficacia clínica, sí presentan un mejor perfil toxicológico, mayor seguridad en sobredosis y menor riesgo de interacción con la tiramina proveniente de la dieta.

Acciones farmacológicas. Antidepresiva y ansiolítica en varios trastornos de ansiedad.

Farmacocinética. En general, se absorben bien por vía oral, se unen en un 50% a las proteínas plasmáticas y se metabolizan abundantemente en el hígado, proporcionando metabolitos en su mayoría inactivos, eliminándose por la orina. La semivida de eliminación es de 1-3 h (en pacientes con insuficiencia hepática puede ser mayor).

Efectos adversos. Los más frecuentes con IMAO clásicos son: *hipotensión, mareos, cefalea, sequedad de boca, estreñimiento, náuseas, vómitos, edema junto con aumento de peso, in-*

TABLA 20-1. Clasificación de los antidepresivos según su mecanismo de acción

Mecanismo de acción	Antidepresivos
Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores no selectivos: tranilcipromina • Inhibidores selectivos y reversibles de MAO-A: moclobemida
Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas	<ul style="list-style-type: none"> • Antidepresivos tricíclicos clásicos: amitriptilina, clomipramina, dosulepina, doxepina, imipramina, nortriptilina, trimipramina • Heterocíclicos: maprotilina, mianserina, trazodona
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	<ul style="list-style-type: none"> • Citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina
Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS)	<ul style="list-style-type: none"> • Venlafaxina, duloxetina
Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISRNA)	<ul style="list-style-type: none"> • Reboxetina
Otros (miscelánea)	<ul style="list-style-type: none"> • Hipérico, mirtazapina, oxitriptán

somnio e inquietud. Con moclobemida, los efectos adversos son, en general, leves y transitorios, y los más frecuentes son las náuseas, el insomnio y las cefaleas.

La interrupción brusca de un IMAO puede producir *insomnio, pesadillas, delirio y psicosis*, por lo que, para evitarlo, se recomienda disminuir la dosis de forma gradual.

Interacciones farmacológicas. Potencian la acción de simpaticomiméticos de acción indirecta (efedrina, fenilpropanolamina), levodopa, reserpina, antidiabéticos, antihistamínicos, sedantes, analgésicos opioides (en particular, petidina) y alcohol, dando lugar a graves reacciones adversas. Por ello debe evitarse el empleo simultáneo con estos fármacos.

Se pueden producir graves crisis hipertensivas en pacientes tratados con un IMAO que consumen alimentos o bebidas ricos en tiramina (quesos fermentados, embutidos curados, chocolate, caviar, vino tinto, cerveza, café o té en cantidad, higos secos) debido a una mayor liberación de catecolaminas (denominada «reacción del queso»). Con la moclobemida esto se ha minimizado y las restricciones dietéticas son menos rigurosas.

La administración simultánea de otro serotonérgico con otro mecanismo de acción (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS], antidepresivos tricíclicos) puede producir un síndrome serotonérgico (debido a una actividad serotonérgica excesiva), caracterizado por cambios en el estado mental y en la conducta (agitación, hipomanía, confusión), alteración del tono muscular (mioclonía, temblor, hiperreflexia, ataxia) e inestabilidad autonómica (diarrea, fiebre, hipertensión, sudoración). Se recomienda un período de lavado de 2 semanas como mínimo al cambiar de un IMAO a otro tipo de antidepresivo.

Aplicaciones terapéuticas. Se usan en *casos de resistencia a los otros antidepresivos, en depresiones atípicas y en aquellos trastornos depresivos o psíquicos* en los que el componente de ansiedad es importante (tabla 20-2).

Cuidados de enfermería. Cuando sea necesario emplear un IMAO, hay que aconsejar al enfermo que no ingiera alimentos ricos en tiramina durante el tratamiento y hasta 2 semanas después de interrumpirlo, controlando, asimismo, la presión arterial (la moclobemida es menos peligrosa en este sentido). Recordar que existe riesgo de interacción con simpaticomiméticos de acción indirecta, que se incluyen a menudo en preparaciones anticatarrales que se expenden sin receta médica. La sobredosis de los IMAO produce estimulación del sistema nervioso central (SNC), con convulsiones, excesiva producción de calor y muerte por hipertermia (la moclobemida es más segura).

INHIBIDORES NO SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE MONOAMINAS

Dentro de este grupo encontramos los *antidepresivos tricíclicos clásicos*, con la imipramina como fármaco proto-

tipo del grupo, y los *antidepresivos heterocíclicos o afines* (compuestos que no mantiene la estructura de tres ciclos condensados, como la maprotilina), los cuales no son más eficaces ni acortan el tiempo necesario para que se manifieste la acción, pero tienen menos efectos adversos que los *antidepresivos tricíclicos*.

Mecanismo de acción. Ejercen su efecto antidepresivo mediante bloqueo de la recaptación de noradrenalina y 5-HT por la membrana neuronal, incrementando así sus concentraciones en el espacio sináptico y potenciando sus efectos. Además, bloquean en mayor o menor medida los receptores histaminérgicos H₁, muscarínicos y α₁-adrenérgicos, lo que se relaciona con la mayoría de sus efectos adversos.

Acciones farmacológicas. Además de su acción antidepresiva, algunos presentan también una acción ansiolítica y analgésica, sobre todo en el dolor crónico.

Farmacocinética. Tienen una buena absorción oral, pero sufren un intenso metabolismo de primer paso. Se fijan fuertemente a las proteínas plasmáticas (80-95%), tienen un volumen de distribución alto (10-80 l/kg) y una semivida de eliminación larga (10-40 h), lo que permite 1-2 administraciones al día del fármaco. La concentración máxima se alcanza 1-4 h después de la administración. Se metabolizan en el hígado, dando lugar a metabolitos normalmente activos que contribuyen a prolongar la acción del fármaco original, siendo excretados por la orina previa glucuronidación.

Efectos adversos. Son consecuencia del bloqueo de receptores colinérgicos muscarínicos, histaminérgicos H₁ o α₁-adrenérgicos, tanto a nivel central como periférico. Suelen dar lugar a efectos anticolinérgicos (visión borrosa, sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, y ocasionalmente confusión, deterioro de la memoria, delirio), sedación, aumento de peso, hipotensión ortostática (puede provocar caídas en ancianos) y otros efectos cardiovasculares (aparición de arritmias, taquicardias). En general se desarrolla tolerancia a los efectos adversos anticolinérgicos en unas 2 semanas, que pueden minimizarse incrementando gradualmente la dosis. Los nuevos fármacos del grupo producen menos efectos anticolinérgicos y cardiovasculares.

Ocasionalmente pueden producir convulsiones (más frecuentes con maprotilina), erupciones exantemáticas, leucopenia, agranulocitosis, galactorrea y disfunciones sexuales. Puede aparecer priapismo con la trazodona.

El tratamiento debe suspenderse de forma gradual para evitar la aparición de un síndrome de retirada tras administración prolongada (consistente en malestar, pesadillas, escalofríos, molestias gastrointestinales y dolores musculares).

Interacciones farmacológicas. Disminuyen la eficacia antihipertensiva de fármacos como la guanetidina o metildopa, ya que bloquean la bomba de amina que trans-

TABLA 20-2. Aplicaciones terapéuticas y dosis oral diaria recomendada (adultos) en el tratamiento de la depresión

Antidepresivo	Indicaciones autorizadas en España	Dosis (mg/día)*	Observaciones
IMAO			
Tranilcipromina	Depresión, angustia, fobia	30-60	No se recomienda su administración con alimentos ricos en tiramina
RIMA			
Moclobemida	Depresión mayor	300-600	Menos interacción con los alimentos ricos en tiramina. Efectos adversos, en general, transitorios y leves
ATC y afines			
Amitriptilina	Depresión, bulimia, enuresis nocturna, neuralgia postherpética, dolor crónico neuropático	50-150	La reducción gradual de la dosis puede producir en las 2 primeras semanas irritabilidad, alteraciones del sueño. Peligroso en caso de sobredosis
Clomipramina	Depresión, enuresis nocturna, fobias, síndromes obsesivos, crisis de angustia (<i>panic attacks</i>), narcolepsia con crisis de cataplejía	50-250	Si no es posible v.o. infusión i.v. de 50-75 mg en 250-500 ml de SF o SG durante 1,5-3 h. Peligroso en caso de sobredosis
Dosulepina	Depresión, especialmente cuando se requiere además efecto sedante	75-225	Presenta < actividad anticolinérgica que amitriptilina. Peligroso en caso de sobredosis
Doxepina	Depresión, ansiedad o insomnio asociado a depresión	75-300	Peligroso en caso de sobredosis
Imipramina	Depresión, crisis de angustia (<i>panic attacks</i>), terrores nocturnos, enuresis nocturna, síndrome doloroso crónico	75-200	Uso aceptado en niños > 5 años, pero se recomienda especial control clínico durante tratamiento. Peligroso en caso de sobredosis
Maprotilina	Depresión	75-150	No sobrepasar la dosis de 150 mg diarios. Peligroso en caso de sobredosis
Mianserina	Depresión	30-200	Presenta escasa actividad anticolinérgica. Peligroso en caso de sobredosis
Nortriptilina	Depresión	10-100	Principal metabolito activo de amitriptilina, < sedante. Peligroso en caso de sobredosis
Trazodona	Depresión, premedicación antes de intervención, alcoholismo crónico, trastornos de agresividad, de afectividad y alteraciones de conducta	150-400	Actividad anticolinérgica mínima. Puede producir erecciones dolorosas. Peligroso en caso de sobredosis
Trimipramina	Depresión, estados de ansiedad y trastornos del sueño	12,5-50	Peligroso en caso de sobredosis
ISRS			
Citalopram	Depresión, angustia, trastorno obsesivo-compulsivo	20-60	No usar en < 18 años por riesgo de tendencia suicida. Aumenta el efecto antinociceptivo de analgésicos opiáceos
Escitalopram	Depresión, angustia, fobia social	10-20	Tiene un comienzo de acción más rápido (1-2 semanas). No usar en < 18 años por riesgo de tendencia suicida

(continúa)

TABLA 20-2. Aplicaciones terapéuticas y dosis oral diaria recomendada (adultos) en el tratamiento de la depresión (cont.)

Antidepresivo	Indicaciones autorizadas en España	Dosis (mg/día)*	Observaciones
Fluoxetina	Depresión, bulimia, trastorno obsesivo-compulsivo	20-80	Su $t_{1/2}$ eliminación es alta; tenerlo en cuenta al dosificar. No usar en < 18 años por riesgo de tendencia suicida
Fluvoxamina	Depresión, trastorno obsesivo-compulsivo	50-30	Se han observado cambios de repolarización en el ECG. No usar en < 18 años por riesgo de tendencia suicida
Paroxetina	Depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, angustia, ansiedad, fobia	20-50	Las reacciones extrapiramidales son más frecuentes. No usar en < 18 años por riesgo de tendencia suicida
Sertralina	Depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, angustia	50-200	Las dosis en adultos y ancianos son las mismas. No usar en < 18 años por riesgo de tendencia suicida
IRNS			
Duloxetina	Depresión mayor	40-60	Controlar la presión arterial
Venlafaxina	Depresión, trastornos de ansiedad generalizada, fobia social	75-375	Comienzo de acción más rápido (1-2 semanas). Controlar la presión arterial
ISRNA			
Reboxetina	Depresión	8-12	Produce ligera disminución de las concentraciones de K^+ ; tener en cuenta la interacción con fármacos hipopotasémicos
OTROS			
Hipérico	Depresión leve a moderada, ansiedad, astenia	300-900	Riesgo de interacciones farmacológicas graves
Mirtazapina	Depresión	15-45	Comienzo de acción más rápido (1-2 semanas)
Oxitriptán	Depresión, epilepsia (coadyuvante)	200-600	Precaución en alteraciones cardíacas (↓ presión arterial)

*Estas dosis deberán ajustarse en caso de insuficiencia hepática o renal, niño ancianos y pacientes debilitados.

ATC: antidepresivos tricíclicos; ECG: electrocardiograma; IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa; IRNS: inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina; ISRNA: inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; i.v.: vía intravenosa; RIMA: inhibidores reversibles y selectivos de la monoaminoxidasa A; SF: suero fisiológico; SG: suero glucosado v.o.: vía oral.

porta estos compuestos hacia la neurona adrenérgica, por lo que su administración a pacientes hipertensos requiere una estrecha vigilancia. Potencian los efectos y la toxicidad de los fármacos anticolinérgicos, simpaticomiméticos, anticoagulantes orales y depresores del SNC (alcohol, benzodiacepinas), por lo que hay que evitar en lo posible su asociación. Se inhibe su efecto por barbitúricos y carbamacepina. Se potencia su efecto y su toxicidad por fenotiazinas, cimetidina, haloperidol y antidepresivos IMAO e ISRS (síndrome serotoninérgico; v. explicación en interacciones de los IMAO). Puede existir interacción letal con la lidocaína en los preparados para anestesia local.

Aplicaciones terapéuticas. Útiles en el tratamiento de diferentes síndromes depresivos. Algunos de ellos se utilizan en el tratamiento de ataques de pánico, fobias, buli-

mia, síndrome doloroso crónico o en la enuresis nocturna (tabla 20-2).

Cuidados de enfermería. Los ancianos son más sensibles a los efectos adversos anticolinérgicos y cardiotóxicos de estos fármacos, debiendo tenerse especial cuidado con la hipotensión ortostática que producen, por la posibilidad de caídas con fracturas y traumas. Se precisan cuidados especiales si el paciente presenta enfermedad cardíaca y epilepsia. Los antidepresivos tricíclicos son peligrosos en caso de sobredosis debido a su toxicidad cardiovascular y neurológica (pueden causar hipotensión, convulsiones, arritmias, coma y muerte). Los antidepresivos afines, al poseer menores efectos anticolinérgicos y ser menos cardiotóxicos, serán mejor tolerados y más seguros en pacientes con problemas de corazón y en aquellos que tengan mayor riesgo de suicidio.

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE LA SEROTONINA

Forman parte de este grupo: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina.

Mecanismo de acción. Inhiben selectivamente (con mayor o menor potencia) la recaptación de la serotonina, aumentando la concentración de esta monoamina en la hendidura sináptica y prolongando su actividad sobre los receptores postsinápticos. No afectan a las dosis habituales la recaptación de otros neurotransmisores y presentan baja afinidad por los receptores muscarínicos, histaminérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos o adrenérgicos, lo que explica que presenten menores efectos sedantes, anticolinérgicos o cardiotoxicos que los antidepresivos tricíclicos.

Acciones farmacológicas. Antidepresiva y ansiolítica en varios trastornos de ansiedad.

Farmacocinética. Presentan, en general, una buena absorción oral, con porcentajes de unión a proteínas plasmáticas entre el 50 y 95% y tienen un volumen de distribución elevado (12-40 l/kg), alcanzando la concentración máxima al cabo de 2-8 h. Se metabolizan en el hígado dando metabolitos inactivos, a excepción del escitalopram y la fluoxetina, cuyos metabolitos activos ayudan a prolongar el efecto terapéutico del fármaco. Se eliminan en gran parte por vía renal, a excepción del citalopram y la sertralina, que lo hacen por las heces. Tienen una semivida de eliminación entre 15-33 h, a excepción de la fluoxetina que es de 4-6 días y su metabolito activo (norfluoxetina) de 4-16 días, lo que hay que tener en cuenta en pacientes de edad avanzada y en caso de insuficiencia hepática (reajuste de la dosis).

Efectos adversos. Los más frecuentes afectan al sistema gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea) y al SNC (cefalea, ansiedad, insomnio o somnolencia, mareo, vértigo), habitualmente transitorias y dependientes de la dosis. Pueden producir también anorexia, pérdida de peso, sudoración y disfunción sexual (anorgasmia, disminución de la libido, disfunción eréctil). Se han observado, ocasionalmente, reacciones extrapiramidales (incluyendo acatisia, reacciones distónicas, parkinsonismo, discinesia), bruxismo, así como hiponatremia originada por un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (sobre todo en ancianos). Tienen menor probabilidad de producir hipotensión ortostática y efectos anticolinérgicos que los antidepresivos tricíclicos, y son más seguros en caso de sobredosis (ésta es la razón principal para su utilización). Carecen de efectos cardiotoxicos y son, por tanto, los fármacos de elección en pacientes que además presentan una enfermedad cardíaca. No deben utilizarse en pacientes menores de 18 años debido al riesgo de comportamiento suicida.

Se recomienda la retirada gradual del fármaco tras el tratamiento prolongado, ya que puede aparecer un síndrome de retirada tras la interrupción brusca, caracteri-

zado por trastornos gastrointestinales, vértigo, irritabilidad, dolor muscular, alteraciones sensoriales, cefaleas, ansiedad y disforia. Este efecto no es frecuente con la fluoxetina, debido a que tiene una semivida más prolongada.

Interacciones farmacológicas. Inhiben distintas isoenzimas del citocromo P450, que interviene en el metabolismo de otros fármacos (antidepresivos tricíclicos, antiarrítmicos, antipsicóticos, antiepilépticos), lo que hay que tener en cuenta cuando se administren conjuntamente, ya que se producirá un incremento en las concentraciones plasmáticas de estos fármacos y se favorecerá su toxicidad. Puede aparecer un síndrome serotoninérgico si se administran junto con otro tipo de antidepresivo (IMAO, antidepresivos tricíclicos), por lo que después de la interrupción del tratamiento con ISRS, se recomienda dejar pasar al menos 2 semanas antes de administrar otro antidepresivo, período que, en el caso de la fluoxetina, se tiene que alargar hasta 5 semanas como mínimo debido a su semivida más larga. Debe tenerse especial cuidado cuando se prescriben ISRS con litio y otros fármacos serotoninérgicos por razones similares. No tienen efectos aditivos con el alcohol, por lo que presentan mayor seguridad clínica teniendo en cuenta la asociación entre la alteración del humor y el abuso de alcohol.

Aplicaciones terapéuticas. Además de en la depresión, se usan en trastornos de ansiedad, pánico, fobias, bulimia y trastornos obsesivo-compulsivos (tabla 20-2).

Cuidados de enfermería. Se debe recordar al paciente que no interrumpa la medicación sin consultar con su médico (pueden aparecer síntomas de retirada, excepto con fluoxetina). Si se decide cambiar el ISRS por un IMAO deben transcurrir 2-6 semanas desde la supresión del ISRS; si no, se podría producir un síndrome serotoninérgico. Se deben controlar las posibles reacciones adversas.

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA Y SEROTONINA

Actualmente en España se dispone de venlafaxina y duloxetina.

Acción farmacológica y su mecanismo. Tienen acción antidepresiva al inhibir la recaptación de noradrenalina y 5-HT, siendo inhibidores débiles de la recaptación de dopamina. Tienen la misma eficacia que los demás antidepresivos, pero presentan menos efectos adversos, y la venlafaxina tiene además un comienzo de acción más rápido (1-2 semanas).

Farmacocinética. Se absorben bien por vía oral, se unen a las proteínas plasmáticas (30% la venlafaxina y 90% la duloxetina), sufren metabolismo de primer paso en el hígado (dando la venlafaxina un metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina) y se excretan principalmente por vía renal. La semivida de eliminación es de unas 5-12 h.

Efectos adversos e interacciones farmacológicas. A diferencia de los antidepresivos tricíclicos, no presentan efecto alguno sobre los receptores muscarínicos, histamérgicos y adrenérgicos, por lo que está libre de los efectos secundarios asociados con estos sitios de unión. Sus efectos adversos e interacciones farmacológicas son similares a la de los ISRS, pero se presentan con menor frecuencia. No se deben emplear para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes debido al riesgo de tendencias suicidas.

Aplicaciones terapéuticas. Indicados en el tratamiento de estados depresivos, y la venlafaxina se utiliza además en trastornos de ansiedad generalizada y fobia social (tabla 20-2).

Cuidados de enfermería. Debe prestarse especial atención a los pacientes con hipertensión, ya que pueden producir un incremento dependiente de la dosis de la presión arterial diastólica en decúbito supino. Es conveniente un control de la colesterolemia en el caso de la venlafaxina (puede producir un aumento del colesterol).

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE LA NORADRENALINA

Se incluye, por el momento, sólo a la reboxetina.

Acción farmacológica y su mecanismo. Es un antidepresivo que actúa inhibiendo selectivamente la recaptación de noradrenalina, y presenta débil efecto sobre la recaptación de 5-HT sin afectar la de dopamina. Además, presenta una mínima afinidad por los receptores muscarínicos y α_1 -adrenérgicos.

Farmacocinética. Se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad del 60%, concentración máxima a las 2 h de su administración, unión de un 97% a las proteínas plasmáticas, y presenta un extenso metabolismo hepático. Se excreta por la orina, con una semivida de eliminación de unas 13 h.

Efectos adversos. Los más frecuentes son taquicardia, sudoración, sequedad de boca y estreñimiento. También se ha observado insomnio e hipotensión (dependiente de la dosis). Se han notificado casos de problemas genitourinarios (obstrucción urinaria, flujo urinario reducido), tanto en hombres como en mujeres, así como disfunción sexual en hombres e incremento de la libido en mujeres. Debe ser utilizada con precaución en caso de antecedentes de convulsiones y trastornos bipolares.

Interacciones farmacológicas. Existe riesgo de crisis hipertensivas cuando se administran conjuntamente con los IMAO, derivados ergotamínicos e hipérico (*Hypericum perforatum* L.). Puede aumentarse la hipopotasemia con las tiazidas y otros fármacos hipopotasémicos. Parece que no interacciona con el alcohol, aunque se aconseja evitar su consumo.

Aplicaciones terapéuticas. Es útil en casos graves de depresión y en los que se precisa mejorar la motivación y la autoestima (tabla 20-2).

Cuidados de enfermería. En caso de intoxicación masiva puede haber riesgo de convulsiones y muerte. No hay antídoto específico, por lo que el tratamiento de la intoxicación es sintomático y de mantenimiento de las constantes biológicas.

OTROS ANTIDEPRESIVOS

Hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum* L.)

El extracto obtenido de las sumidades del hipérico tiene acción antidepresiva, aunque todavía no se conoce exactamente cuáles son su mecanismo de acción y principios activos. La actividad antidepresiva se atribuyó inicialmente a la hipericina (una naftodiantrona) y compuestos relacionados, pero en estudios posteriores se ha notificado que otros constituyentes, como la hiperforina (derivado del floroglucinol), los flavonoides y las xantonas, están implicados en esta actividad, y en la actualidad se considera que su acción se debe a la sinergia de varios componentes. Entre los mecanismos de acción propuestos se incluyen la inhibición de la recaptación de los neurotransmisores serotonina, noradrenalina y dopamina, así como inhibición de la MAO y de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) e interacción en la neurotransmisión mediada por GABA y glutamato.

Estos extractos están indicados en el tratamiento de la depresión leve a moderada, y la dosis diaria recomendada es de 300-900 mg de extractos fluidos o secos estandarizados en hipericinas totales al 0,3%. También es útil en estados de ansiedad e irritabilidad, astenia y trastornos neurovegetativos del síndrome premenstrual y la menopausia (tabla 20-2).

No son frecuentes los efectos secundarios a las dosis recomendadas, pero pueden aparecer algunas molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, gastralgias), cansancio, cefaleas y, en muy pocos casos, signos alérgicos (enrojecimiento de la piel, prurito y eritema). No causa somnolencia ni tiene influencia negativa sobre la capacidad de conducir o manejar maquinaria. A las dosis recomendadas en el tratamiento de la depresión no se han descrito efectos fotosensibilizantes, pero sí podrían producirse con dosis mayores debido a la fototoxicidad de la hipericina, por lo que se recomienda no tomar el sol durante su uso.

Se han descrito interacciones entre el hipérico y distintos fármacos (ciclosporina, digoxina, anticonceptivos orales, antirretrovirales, teofilina, warfarina), produciéndose una disminución de sus concentraciones plasmáticas y una pérdida del efecto terapéutico cuando se toman simultáneamente, que se deben al efecto inductor del hipérico sobre diversas isoenzimas del citocromo P450 o a su interacción con la gluco-

proteína P. También se pueden producir interacciones farmacodinámicas con antidepresivos (IMAO, ISRS) por efectos aditivos o potenciadores sobre las concentraciones de la serotonina, pudiendo producirse una crisis hipertensiva o un síndrome serotoninérgico, respectivamente. Además pueden aparecer episodios de fotosensibilidad con sulfonamidas, tetraciclina, diuréticos tiazídicos, piroxicam o quinolonas.

Existe el riesgo de un síndrome de retirada, si se interrumpe de forma brusca el tratamiento con hipérico, por lo que, como con todos los fármacos antidepresivos, se debe interrumpir el tratamiento de forma paulatina, reduciendo la dosis en períodos semanales.

Cuidados de enfermería. Se debe advertir que, por su mecanismo de acción, no se debe esperar mejoría hasta después de 10 o 14 días desde el inicio del tratamiento, y se recomienda abandonar el tratamiento si no se observa una mejoría significativa de los síntomas antidepresivos transcurridas 4-6 semanas. Debe evitarse la exposición al sol o a los rayos ultravioleta durante el tratamiento con hipérico, especialmente en pacientes de piel clara, ya que se pueden producir reacciones de fotosensibilidad.

No se recomienda la administración conjunta de hipérico con otros medicamentos debido a la posibilidad de interacciones. Además, se aconseja que los pacientes que estén tomando hipérico junto con otros medicamentos no dejen de tomarlos sin consultar a su médico, ya que pueden aumentarse las concentraciones sanguíneas de estos fármacos con la consiguiente aparición de toxicidad (especialmente en fármacos con estrecho margen terapéutico). Asimismo, se aconseja a las mujeres que utilizan anticonceptivos orales que no consuman hipérico, ya que ello podría ocasionar una pérdida del efecto anticonceptivo.

Mirtazapina

Actúa antagonizando los receptores α_2 -adrenérgicos presinápticos y serotoninérgicos 5-HT₂ y 5-HT₃, modificando la transmisión noradrenérgica y serotoninérgica. También bloquea receptores H₁-histaminérgicos y α_1 -adrenérgicos, responsables de la sedación e hipotensión que puede presentarse. Su actividad anticolinérgica es muy débil.

Después de su administración oral su biodisponibilidad es del 50%, alcanzando su concentración máxima a las 2-3 h, con alta unión a proteínas plasmáticas (85%). Se metaboliza ampliamente a nivel hepático, y se excreta por

la orina. Su semivida de eliminación oscila entre 20-40 h, lo que permite una sola administración diaria.

Entre sus reacciones adversas más frecuentes se citan: somnolencia, sedación y aumento de apetito y de peso. Además, se han descrito casos aislados de neutropenia grave, convulsiones (puede precipitar ataques), temblor y mareo. No se recomienda su administración en menores de 18 años debido al riesgo de tendencias suicidas.

Puede potenciar los efectos depresores del alcohol y los sedantes de las benzodiacepinas; al igual que los otros antidepresivos, no debe asociarse a los IMAO.

Resulta útil en episodios de depresión mayor, y tienen una respuesta terapéutica mayor en presencia de síntomas tales como anhedonia, inhibición psicomotora, despertar temprano y pérdida de peso. El tiempo preciso para que aparezca la acción es ligeramente menor que con otros antidepresivos (1-2 semanas) (tabla 20-2).

Cuidados de enfermería. Hay que advertir al paciente que este medicamento puede disminuir la capacidad de concentración y producir somnolencia. Su semivida de eliminación está incrementada en insuficiencia renal, insuficiencia hepática y ancianos, por lo que se debe considerar la reducción de la dosis en estas poblaciones.

Oxitriptán (L-5-hidroxitriptófano)

Es un precursor fisiológico de la serotonina, que se transforma en ella tras atravesar la barrera hematoencefálica, aumentando así las concentraciones cerebrales de la misma. Se metaboliza a ácido 5-hidroxiindolacético, que se elimina por la orina. En general, los efectos adversos son infrecuentes, leves y transitorios, y ocasionalmente producen náuseas, vómitos, diarrea, cefalea y sequedad de boca, que ceden al poco tiempo de iniciado el tratamiento. Deberá tenerse precaución al administrarlo a pacientes que reciben tratamiento con metildopa y metisergida, ya que estos fármacos bloquean la descarboxilación periférica del oxitriptán. Aunque su papel en el tratamiento de la depresión no está bien establecido, se suele considerar como un fármaco para probar en cuadros refractarios, habitualmente combinado con la medicación convencional. Los usos y las dosis recomendadas se indican en la tabla 20-2.

Cuidados de enfermería. Deberá realizarse un especial control clínico en caso de alteraciones cardíacas (insuficiencia cardíaca o coronaria), ya que puede provocar hipotensión.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Los antidepresivos presentan la misma eficacia y rapidez de acción; se diferencian en el perfil de efectos adversos y toxicidad (principal criterio de selección).
- Se debe informar tanto al paciente depresivo como a sus familiares de que casi todos los antidepresivos tardan entre 2 y 4 semanas en hacer efecto, y es necesario mantener el tratamiento, aunque note mejoría, durante al menos 6 meses y reducir la dosis de forma progresiva en el curso de varias semanas (riesgo de recaída y síndrome de retirada).
- Explicar al paciente los principales efectos secundarios e interacciones, advirtiéndole de que no tome otro medicamento sin consultar previamente al médico.
- Debido al elevado riesgo de suicidio asociado con la depresión, todo paciente en tratamiento con antidepresivos debe ser evaluado y controlado en este sentido.
- Dado que los enfermos deprimidos son reacios a tomar medicamentos, hay que asegurarse de que los toma; en pacientes ambulatorios es preferible la prescripción de fármacos que se administren una sola vez al día, preferiblemente al acostarse, educando a la familia para que esté pendiente del paciente y comunique posibles efectos secundarios.
- Aunque la farmacoterapia es la base del tratamiento en la mayoría de los pacientes, éste se puede complementar con una psicoterapia adecuada. El *electroshock* se utiliza todavía en depresiones refractarias a todo tratamiento farmacológico.
- Varios antidepresivos se emplean también con éxito en el tratamiento de las neurosis de ansiedad, fobias, bulimia y trastornos obsesivo-compulsivos, entre otros.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bonnet U. Moclobemide: therapeutic use and clinical studies. *CNS Drugs Rev.* 2003;9:97-140.
- Carrasco JL, Sandner C. Clinical effects of pharmacological variations in selective serotonin reuptake inhibitors: an overview. *Int J Clin Pract.* 2005;59:1428-34.
- Carretero Colomer M. Escitalopram. Nuevo ISRS para el tratamiento antidepresivo. *Offarm.* 2005;24:130-2.
- Cheung AH, Emslie GJ, Mayes TL. The use of antidepressants to treat depression in children and adolescents. *CMAJ.* 2006;174:193-200.
- Consejo General Colegios Farmacéuticos. Catálogo de especialidades farmacéuticas. Madrid: Einsa; 2005.
- Del Río J. Fármacos antidepresivos y antimaniacos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana.* 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 579-94.
- Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet.* 2006;367:153-67.
- García del Busto N. Síndrome serotoninérgico. *Offarm.* 2004; 23:138.
- Gupta RK, Möller HJ. St. John's Wort. An option for the primary care treatment of depressive patients? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2003;253:140-8.
- Gutierrez MA, Stimmel GL, Aiso JY. Venlafaxine: A 2003 update. *Clin Ther.* 2003;25:2138-54.
- Hunziker ME, Suehs BT, Bettinger TL, Crismon ML. Duloxetine hydrochloride: a new dual-acting medication for the treatment of major depressive disorder. *Clin Ther.* 2005;27:1126-243.
- Knüppel L, Linde K. Adverse effects of St. John's Wort: a systematic review. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:1470-9.
- Mannel M. Drug interaction with St John's Wort. Mechanism and clinical implications. *Drug Safety.* 2004;27(11):773-97.
- Millan MJ. The role of monoamines in the actions of established and "novel" antidepressant agents: a critical review. *Eur J Pharmacol.* 2004;500:371-84.
- Murdoch D, Keam SJ. Escitalopram: a review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs.* 2005; 65:2379-404.
- Nuevos medicamentos comercializados en España. Duloxetina (Cymbalta/Xeristar®), en depresión. *PAM Digital* 2006; 290. Disponible en: <http://www.portalfarma.com> (visitada el 2 de marzo de 2006).
- Papakotas GI, Perlis RH, Scali MJ, Petersen TJ, Fava M. A meta-analysis of early sustained response rates between antidepressants and placebo for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26:56-60.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmacología.* 5.ª ed. Madrid: Elsevier; 2004.
- Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr.* 2005;10:732-47.
- Taylor S, Stein MB. The future of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in psychiatric treatment. *Med Hypotheses.* 2006;66:14-21.
- Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cotrell D, Cotgrove A, Bodington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet.* 2004;363:1341-8
- Yamada M, Yazsuhara H. Clinical pharmacology of MAO inhibitors: safety and future. *Neurotoxicology.* 2004;25:215-21.



CASOS CLÍNICOS

46. Una paciente de 50 años, diagnosticada de una depresión atípica hace 6 meses y sometida a tratamiento con trancipromina, acude a urgencias por presentar cefaleas fuertes, ruboración, palpitaciones, náuseas y sudores. Comenta que después de cenar con unos amigos y tras la ingestión de queso curado, un postre de chocolate y una taza de café, entre otros alimentos, empezó a encontrarse mal. ¿A qué puede deberse la aparición de esta sintomatología?
47. Un paciente de 40 años acude a urgencias por presentar malestar, pesadillas, escalofríos, molestias gastrointestinales y dolores musculares. La mujer que le acompaña refiere que está en tratamiento con imipramina desde hace 2 años y que, como se encontraba mejor, dejó de tomar la medicación, apareciéndole a los pocos días estos síntomas. ¿Qué nombre recibe los efectos adversos que presenta el paciente?
48. Un hombre de 45 años es diagnosticado de un trastorno depresivo y se le prescribe fluoxetina en dosis de 40 mg/día. En la apertura de su historia médica se le olvida mencionar que hace unos meses que toma un extracto de hipérico para mejorar su estado de ánimo. ¿Cree que puede surgir alguna complicación si continúa tomando simultáneamente los dos medicamentos?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

115. Señalar cuál de las siguientes afirmaciones es errónea:
- Todos los antidepresivos tienen aproximadamente la misma eficacia.
 - El efecto adverso más común de la fluoxetina es la sequedad de boca.
 - Casi todos los antidepresivos tardan 2-4 semanas en hacer efecto.
 - Existe riesgo de crisis hipertensivas por interacción de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) clásicos con alimentos ricos en tiramina.
 - La imipramina produce con frecuencia efectos adversos anticolinérgicos.
116. Señale la respuesta correcta sobre la venlafaxina:
- Es un inhibidor no selectivo de la recaptación de monoaminas.
 - Produce un bloqueo intenso de receptores colinérgicos.
 - Es un inhibidor reversible de la monoaminoxidasa A (MAO-A).
 - No está indicada en niños y adolescentes debido al riesgo de tendencias suicidas.
 - Presenta una eficacia mayor que los demás antidepresivos.
117. ¿Cuál es el mecanismo de acción de la reboxetina?
- Inhibir irreversiblemente la MAO.
 - Inhibir reversiblemente la MAO.
 - Inhibir selectivamente la recaptación de la noradrenalina.
 - Inhibir selectivamente la recaptación de noradrenalina y serotonina.
 - Inhibir selectivamente la recaptación de noradrenalina y dopamina.
118. ¿Cuál de los siguientes fármacos no se utiliza como antidepresivo?
- Fluoxetina.
 - Sertralina.
 - Fluvoxamina.
 - Citalopram.
 - Diazepam.
119. El priapismo es un posible efecto secundario de:
- Imipramina.
 - Fluoxetina.
 - Trazodona.
 - Moclobemida.
 - Tranilcipromina.

120. ¿Cuál de los siguientes efectos adversos no es propio de alguno de los fármacos antidepresivos?

- a) Aparición de un síndrome serotoninérgico.
- b) Aparición de un síndrome de retirada.
- c) Aparición de graves crisis hipertensivas.
- d) Aparición de un síndrome neuroléptico maligno.
- e) Aparición de reacciones adversas anticolinérgicas.

EUTIMIZANTES

L. Fernández López y M.L. Villaverde Ruiz

OBJETIVOS

- Conocer los eutimizantes y su papel en la prevención de recaídas del trastorno afectivo.
- Identificar los efectos adversos y calibrar su gravedad.
- Aprender la importancia del cumplimiento terapéutico en el pronóstico de la enfermedad.
- Valorar la importancia de una correcta monitorización de los fármacos eutimizantes.
- Planificar los cuidados de enfermería en las distintas situaciones terapéuticas.

INTRODUCCIÓN

El trastorno bipolar es una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo. Los episodios aislados de depresión y manía se tratan, habitualmente, de forma satisfactoria, pero las recaídas son frecuentes. La prevención de las recaídas es, por lo tanto, un aspecto decisivo para reducir la discapacidad causada por la recurrencia de la enfermedad, y esto se logra con tratamientos farmacológicos específicos y altamente eficaces: los reguladores del estado de ánimo o eutimizantes. Se utilizan para mejorar los síntomas durante los episodios maníacos, hipomaníacos y mixtos; a veces también pueden reducir los síntomas de depresión, pero fundamentalmente constituyen el pilar del tratamiento preventivo a largo plazo en los diversos tipos de trastorno bipolar.

CLASIFICACIÓN

La administración de litio constituyó el tratamiento preventivo habitual de las recaídas durante varias décadas y aún existe un volumen notable de pacientes tratados con esta sustancia, con valproato o con carbamacepina. En la actualidad están resultando muy útiles los antipsicóticos atípicos (especialmente la olanzapina y probablemente también la quetiapina) y los nuevos antiepilépticos (oxcarbacepina, gabapentina, lamotrigina, topiramato), que constituyen alternativas terapéuticas con una mejor relación entre beneficio y riesgo o inconvenientes.

Litio

Hoy en día es tal la difusión y utilidad de las sales de litio en psiquiatría, que forman parte de los cinco psicofármacos esenciales para esta especialidad declarados por la Organización Mundial de la Salud.

Mecanismo de acción. No existe aún un conocimiento claro sobre su mecanismo de acción como estabilizante en los trastornos afectivos.

Por la tendencia del ión litio a sustituir a otros iones orgánicos, puede influir sobre un amplio espectro de procesos neurofisiológicos y neurobioquímicos. Así, in-

terfiere en el transporte del sodio a través de la membrana, estimulándolo, e interviene en los mecanismos subcelulares de transporte en las membranas neuronales elevando la actividad del calcio intracelular y favoreciendo los procesos dependientes del calcio. Interfiere también en la síntesis del AMPc o segundo mensajero, y probablemente en la del GMPc, influyendo así en la actividad de la noradrenalina. Con respecto a los neurotransmisores del sistema nervioso central (SNC), aumenta la cantidad de noradrenalina y dopamina metabolizadas.

En el momento actual, los trabajos se centran en dos líneas fundamentales: el litio y la estabilidad del sistema catecolaminérgico y el litio como estabilizante de la actividad neuronal.

Acciones farmacológicas. Tiene efecto antigotoso y antiépiléptico, y actúa como sustituto de la sal en pacientes hipertensos, usos que no han progresado por sus efectos adversos y por la existencia de otros fármacos más específicos.

Sus indicaciones actuales se sitúan en el campo de la psiquiatría, donde su uso principal es como estabilizante del humor y en la profilaxis de las recaídas del trastorno bipolar. También posee efecto antimaníaco y potenciador de los efectos de los antidepresivos. Cuando el tratamiento con litio es interrumpido, entre el 80 y el 90% de los pacientes presenta recaídas en los dos primeros años (un 50% al cabo de 3 meses).

Farmacocinética. En España sólo existe una presentación para la administración del litio: carbonato de litio, en comprimidos de 400 mg, que equivalen a 10,83 mEq/l, y que se libera de forma semilenta. La administración es, pues, vía oral, y en ningún caso por vía parenteral.

Se absorbe fácilmente por vía oral, no sufre metabolización y se elimina en un 95% por vía renal y un 5% por la saliva, heces y sudor. Pasa al líquido cefalorraquídeo, el SNC, la leche materna y la placenta (tabla 21-1).

Cuidados de enfermería. La instauración de un tratamiento con litio debe estar siempre precedida por un estudio previo que incluya: *a)* exploración del funcionamiento renal (sobre todo aclaramiento de creatinina: nunca inferior a 85 ml/min); *b)* exploración cardiológica (contraindicado en los trastornos del ritmo y las insuficiencias cardíacas); *c)* exploración sanguínea (hemograma, glucemia e ionograma: toda anomalía potasémica y natrémica contraindican su uso); *d)* estudio de la función tiroidea, y *e)* exploración neurológica y electroencefalográfica.

Una vez completados estos estudios, y si nada lo impide, se puede iniciar el tratamiento con litio. Se administra por vía oral, y se toma inmediatamente después de las comidas, evitando masticar el comprimido o tomarlo con líquidos calientes.

La dosis inicial oscila entre 600 y 900 mg/día, con incrementos graduales en función de las concentraciones de litio medidos en sangre al cabo de 5-7 días de tratamiento continuado. De esas litemias dependerá la dosis final de tratamiento, con controles posteriores cada 2 meses el primer año y cada 3 meses a partir del segundo año de tratamiento, ya que las concentraciones en sangre son relativamente estables si no hay otras enfermedades o tratamientos coincidentes.

Conviene vigilar especialmente las litemias en aquellas situaciones donde disminuyan las concentraciones plasmáticas de sodio, tales como la toma de diuréticos, sudoración excesiva o dietas pobres en sal, ya que producen un aumento compensatorio de la reabsorción del litio.

Otras situaciones especiales a las que hay que estar atentos son: *a)* adultos mayores de 55 años de edad, donde el aclaramiento renal disminuye por efecto de la edad; *b)* mujeres en edad fértil (se recomienda tratamiento anticonceptivo simultáneamente a la terapia con litio), y *c)* mujeres lactantes: el litio alcanza concentraciones del 30 al 100% de las concentraciones plasmáticas en la leche materna, por lo que el lactante estaría expuesto a los efectos adversos del tratamiento. Se desaconseja, por tanto, la lactancia materna durante el tratamiento con litio.

TABLA 21-1. Parámetros farmacocinéticos de algunos fármacos eutimizantes

Fármaco	B (%)	PP (%)	T _{máx} (h)	Vd (l/kg)	Cl (ml/m/kg)	t _{1/2} (h)	U (%)
Litio (oral)	100	< 10	1/2-4	0,7	0,2-1,3	15-20	100
Carbamacepina (oral)	75-85	85	3-12	0,8-1,4	0,07-0,13	< 20	3
Ácido valproico/valproato sódico (oral) (comprimidos recubiertos)	100	80-90	8,0 ± 1,3	—	0,043	15-17	—
Oxcarbazepina (oral)	95	40-50 (MHD)	4,5 (MHD)	—	—	1,3-2,3 (OXC) 9,3 ± 1,8 (MHD)	< 1
Gabapentina (oral)	55	0	2,7	1	—	5-7	100
Lamotrigina (oral)	98	55	1,4 a 4,8	0,9-1,3	39 ± 14	32,8	10

B: biodisponibilidad; Cl: aclaramiento; PP: fijación a proteínas plasmáticas; T_{máx}: tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima; t_{1/2}: vida media de eliminación; U: porcentaje del fármaco que es eliminado por la orina sin metabolizar; Vd: volumen de distribución.

La determinación de la litemia es esencial en el control de la terapia con litio, ya que existe una clara correlación entre el grado de litemia y la respuesta clínica. Se recomienda conseguir y mantener valores de 1,2 a 1,5 mEq/l cuando se quiere aprovechar su efecto antimaníaco, y valores de 0,7 a 1 mEq/l en la profilaxis de las recidivas de los trastornos afectivos.

Durante el mantenimiento con litio se debe controlar la función renal y tiroidea una vez al año.

Efectos adversos. Es un psicofármaco que en general es bien tolerado y cuyos efectos adversos suelen ser de escasa trascendencia y fáciles de controlar. A lo largo del tratamiento profiláctico, los efectos adversos pueden aparecer y desaparecer sin un patrón fijo, y no suelen precisar la interrupción del tratamiento, ya que los más graves ocurren en muy pocas ocasiones y obedecen a casos de intoxicación accidental o por tentativa de suicidio.

De una manera esquemática, y según su gravedad, los efectos adversos se clasifican en:

1. Ligeros o leves: náuseas, deposiciones blandas y/o tenesmo y temblor fino de manos.
2. Moderados: anorexia, vómitos, diarreas, epigastralgias o sensación de dolor abdominal, polidipsia, poliuria, debilidad muscular y/o fatiga, acúfenos, hiperirritabilidad muscular (espasmos, clonías), somnolencia, sedación, letargia, sequedad de boca y/o sabor metálico, vértigos, temblor tosco y ataxia.
3. Graves: hipertonia muscular, hiperreflexia osteotendinosa, hiperextensión de las extremidades, movimientos coreo-atetóticos y/o fasciculaciones, visión borrosa, disminución de la conciencia o atención, confusión y estupor, alteración en el electroencefalograma o convulsiones, signos focales neurológicos transitorios, disartria, nistagmo, proteinuria y edema, alucinaciones visuales y táctiles y psicosis orgánica cerebral completa.
4. Muy graves: coma neurológico y sus complicaciones.

Otras posibles disfunciones que se deben conocer son la tiroidea, la renal y la cardíaca.

Las sales de litio parecen ejercer una acción antitiroidea e inducen la aparición de bocios difusos, de carácter no tóxico. Puede utilizarse un suplemento si es necesario y controles periódicos de TSH, T₃ y T₄.

Existe un potencial *riesgo nefrotóxico* durante el tratamiento prolongado con litio, pero que puede ser controlado ajustando muy bien las dosis al valor mínimo y administrando el fármaco en una toma única diaria.

Los *efectos cardíacos* parecen asociarse a la hipopotasemia y no a un efecto directo del litio. Estos cambios son de naturaleza benigna, salvo en caso de intoxicación o en pacientes con trastornos del ritmo preexistentes.

En caso de intoxicación conviene extremar los cuidados y la vigilancia, así como tomar las medidas médicas adecuadas, ya que comportan riesgo vital para el paciente. La intoxicación leve se trata interrumpiendo el tratamiento con

litio durante 48 h con hidratación adecuada. En caso de intoxicación grave o ingesta masiva se deberá hospitalizar y monitorizar, practicar lavado gástrico si la ingesta ha sido reciente, controlar la litemia cada 3 h hasta alcanzar concentraciones inferiores a 1 mEq/L, líquidos abundantes por vía intravenosa, diuréticos (manitol o acetazolamida), hemodiálisis si la litemia es mayor de 4 mEq/L o la iatrogenia lo justifica.

No se recomienda el tratamiento con litio en pacientes con leucemia, deshidratación grave, psoriasis, epilepsia, parkinsonismo y cualquier otro síndrome cerebral orgánico, diabetes mellitus, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo e infecciones graves con alta sudoración y fiebre (por el riesgo de deshidratación).

Interacciones farmacológicas. Los efectos del uso combinado de litio con otros fármacos son, en general, bien conocidos y no constituyen contraindicación absoluta para su uso simultáneo.

El uso conjunto con diuréticos repercutirá de manera diferente sobre las litemias según a qué nivel de la nefrona actúe el diurético en cuestión. Así, la acetazolamida, los diuréticos tiazídicos y el ácido etacrínico aumentan la excreción de Na⁺, reteniendo litio y aumentando por tanto la litemia y su toxicidad, mientras que la asociación con trianterene y espironolactona producen disminución de las concentraciones séricas de litio. La furosemida parece causar menos retención de litio que las tiazidas.

La metildopa incrementa las concentraciones plasmáticas de litio, aumentando el riesgo de toxicidad.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) reducen el aclaramiento de litio, incrementado sus concentraciones plasmáticas; este efecto se da sobre todo con la indometacina y el ibuprofeno, y no se da con el ácido acetilsalicílico y el sulindaco.

El uso conjunto con cloruro o yoduro potásico puede inducir hipotiroidismo, mientras que el cloruro sódico y el bicarbonato sódico aumentan la excreción de litio, al alcalinizar la orina.

Los bloqueadores neuromusculares ven potenciado y prolongado su efecto de bloqueo al combinarlos con litio, tanto los del tipo de la succinilcolina como los del pancuronio.

Puede interactuar también con los bloqueadores β, disminuyendo la frecuencia cardíaca.

Las interacciones con psicofármacos, a pesar de ser las más estudiadas, siguen siendo las menos claras y las más polémicas.

Una combinación que se ha estudiado más recientemente es la del litio con carbamacepina, pues ha dado lugar a casos de neurotoxicidad grave, especialmente en pacientes ancianos.

Aplicaciones terapéuticas. En el *tratamiento preventivo de las recaídas del trastorno bipolar*. Esta acción preventiva del litio transforma la evolución y el pronóstico de la enfermedad. La acción del litio llega a la supresión de recaídas en los casos más favorables, aumentando siempre el intervalo de tiem-

po entre dos fases en caso de que sigan apareciendo. También actúa atenuando la gravedad de cada episodio.

Los metaanálisis han puesto en evidencia que el litio disminuye el riesgo de suicidio en los pacientes con trastorno del estado de ánimo. A pesar de la eficacia demostrada, hasta un 33% de los pacientes recae, y la tasa de recaídas aumenta sensiblemente en dos grupos de trastornos bipolares: *a*) los que presentan estados mixtos (episodios de manía o hipomanía acompañada de sintomatología depresiva), donde la eficacia es sólo del 22%, y *b*) los que evolucionan con ciclos rápidos (al menos cuatro episodios de enfermedad por año), que responden sólo el 25% de los pacientes.

Se ha constatado la acción antimaniaca del litio, por lo que es un tratamiento válido en los episodios maniacos, aunque de efecto más lento que los neurolepticos. En el trastorno depresivo recurrente o en las depresiones resistentes es útil pero no por un efecto antidepressivo directo, sino como potenciador de los efectos de los antidepressivos. En los trastornos esquizoafectivos, la terapia con litio es eficaz frente a los trastornos del humor, pero no ante la sintomatología esquizofrenóide.

Otras indicaciones propuestas son la *inestabilidad emocional en el niño*, *trastornos de personalidad emocionalmente inestables o lábiles*, *personalidades impulsivas*, *trastorno obsesivo-compulsivo* y *alcoholismo crónico*, entre otras.

Cuidados de enfermería. La administración es de una gran simplicidad, dada la única presentación existente.

Con el fin de evitar un aumento de la litemia hasta alcanzar valores que pudieran ser tóxicos, se deberá estar especialmente atento cuando se introduzcan regímenes alimentarios hiponatrémicos o en aquellas situaciones de sudoración profusa, vómitos o diarreas.

El control de las concentraciones plasmáticas de litio es fundamental en el tratamiento con este fármaco, y el valor de los análisis dependerá de que éstos se hayan realizado de forma adecuada: extracción sanguínea por la mañana, tras 10-12 h de la última dosis, y depositando la sangre en tubos sin aditivos.

Carbamacepina

Es un anticonvulsivante tricíclico usado en la profilaxis de la recurrencia de los trastornos afectivos.

Mecanismo de acción. Se desconoce el mecanismo exacto por el que la carbamacepina ejerce su acción profiláctica, si bien las investigaciones más recientes lo relacionan con la inhibición de la señal de transducción postsináptica y con procesos de kindling. Su efecto antimaniaco depende de mecanismos diferentes a los anticonvulsivantes, ya que el mismo no se produce a los pocos días de iniciado el tratamiento sino al cabo de varias semanas.

Acciones farmacológicas. La carbamacepina actúa como antimicrobiano, analgésico, normalizador del sueño y antimaniaco.

Farmacocinética. La carbamacepina se encuentra sólo en presentación oral y no requiere condiciones especiales de conservación. Se absorbe de forma lenta por vía oral, tiene metabolización hepática dando lugar a un metabolito tan activo como el compuesto original pero más neurotóxico, y se elimina por vía renal. Atraviesa todas las barreras biológicas (tabla 21-1).

La administración se hace por vía oral, usándose, en forma empírica, dosis similares a las de su uso como antiépiléptico (200 a 400 mg, dos a tres veces al día), con lo que se obtienen concentraciones plasmáticas de 4 a 8 mg/l. Se deben examinar las concentraciones plasmáticas los 5 días después de cada cambio en la dosis. Es recomendable realizar un hemograma completo antes de iniciar la terapia, con pruebas hepáticas y renales con electrolitos y electrocardiograma.

Efectos adversos. La carbamacepina puede ocasionar, incluso a concentraciones plasmáticas no tóxicas, efectos adversos tales como *diplopía* y *náuseas*, y más raramente *ataxia*. Puede ocasionar también *hepatotoxicidad*, con elevación de la GOT y GPT. La toxicidad grave hepática puede ocurrir, pero es francamente rara (menos de 1/10.000 casos). También incrementa el riesgo de *alteraciones en la conducción cardíaca* en pacientes ya afectados de anomalías de la conducción. Por ello, en los tratamientos prolongados con carbamacepina deben realizarse controles hepáticos y cardíacos. Otras reacciones, de naturaleza idiosincrática, como el *exantema cutáneo* se dan en una ínfima proporción de casos, pero pueden obligar a suspender el tratamiento. Las reacciones graves no siempre se detectan con una vigilancia sistemática. Es necesario explicar a los pacientes los signos y síntomas de las reacciones hepáticas, hematológicas o dermatológicas y pedirles que las notifiquen si tienen cualquier sospecha. El tratamiento de una intoxicación consiste en medidas sintomáticas, lavado gástrico y hemoperfusión según la gravedad.

Interacciones farmacológicas. La carbamacepina es un potente inductor del sistema enzimático citocromo P450, e influye en el metabolismo de una amplia variedad de fármacos, tales como eritromicina, isoniazida, contraceptivos orales, teofilina, ácido valproico, lamotrigina, cimetidina, algunos neurolepticos y fluoxetina.

Aplicaciones terapéuticas. En el manejo agudo de los *episodios maniacos* (con tasas de reducción de síntomas superiores al 50%), en la *profilaxis del trastorno bipolar* y a veces también en el manejo de la *depresión resistente*, sola o asociada al litio. Puede ser el estabilizante de primera elección cuando se presente intolerancia al litio, cuando hay datos de disfunción renal, en estados mixtos, en pacientes con marcada impulsividad y en cicladores rápidos.

Cuidados de enfermería. No requiere cuidados específicos, bastará con conocer sus efectos adversos para detectarlos si aparecen. Las concentraciones plasmáticas de carbamacepina son muy constantes, por lo que no es necesario realizar controles analíticos frecuentes.

Ácido valproico

El ácido valproico o valproato sódico (ácido dipropilacético) es un anticonvulsivo que ha mostrado su eficacia como estabilizador del humor y que se usa cada vez más como estabilizante del humor; algunos autores lo plantean como una alternativa al tratamiento con litio.

Mecanismo de acción. El mecanismo de acción anticonvulsivo o estabilizante del humor no se ha establecido completamente, aunque a nivel bioquímico sus acciones son similares a las de la carbamacepina; también disminuye las concentraciones de aminoácidos excitadores.

Acciones farmacológicas. Anticonvulsivo, anticonvulsivo y eutimizante.

Farmacocinética. La absorción es por vía oral, tiene metabolización hepática y se elimina por vía renal, en parte en forma inalterada y en parte en forma de metabolitos. Penetran en el líquido cefalorraquídeo, el SNC, la leche materna y la placenta, en una proporción de alrededor del 10% de la tasa sanguínea global (tabla 21-1).

Se presenta en solución, comprimidos entéricos y comprimidos de liberación prolongada. La presentación de liberación prolongada es la que se usa habitualmente como eutimizante, y contiene un 70% de valproato sódico y un 30% de ácido valproico.

Efectos adversos. El valproato es bien tolerado, con escasos efectos adversos, y los más frecuentes son las *molestias gastrointestinales*, la *sedación* y la *cefalea*. Otros efectos adversos, que ocurren en muy pocas ocasiones pero registrados como dependientes de la dosis son: *temblor*, *leucopenia*, *trombocitopenia*, *caída del cabello*, *hiperfagia* y *aumento de peso*. La *hepatotoxicidad* del ácido valproico está descrita, pero con una frecuencia de 1/10.000 casos. Se trata de una reacción idiosincrática, al igual que la *pancreatitis*, la *agranulocitosis*, y la *poliquistosis ovárica*.

Interacciones farmacológicas. El valproato no modifica la farmacocinética del litio, pero su interacción con la carbamacepina está aún en discusión. El valproato puede potenciar el efecto de los neurolepticos y antidepresivos, al tiempo que las fenotiazinas inhiben metabólicamente al ácido valproico, aumentando sus concentraciones. También aumenta las concentraciones plasmáticas de fenobarbital y la fracción libre de fenitoína. Por su parte, los antiepilepticos con efecto inductor enzimático disminuyen las concentraciones séricas del valproato.

Aplicaciones terapéuticas. En la *prevención de las recurrencias del trastorno bipolar*, con una eficacia del 60 al 70%, que sería similar a la del litio y superior a la de la carbamacepina. En los *cicladores rápidos* parece ser el más eficaz de los tres eutimizantes, al igual que en la *manía secundaria* (manía de origen orgánico) y en la *manía atípica*.

Cuidados de enfermería. El uso del ácido valproico a dosis adecuadas no comporta riesgos que requieran espe-

cial vigilancia o cuidados. Se debe tener sólo la precaución de introducir lentamente el fármaco con el fin de minimizar los efectos secundarios, que pueden ser desagradables, aunque no peligrosos.

Oxcarbacepina

La oxcarbacepina es un 10-keto análogo de la carbamacepina, con estructura química y perfil clínico similar, pero diferentes propiedades farmacocinéticas y un mejor perfil de efectos secundarios e interacciones. Aunque es farmacológicamente activa, la oxcarbacepina ejerce la mayoría de su acción por medio de su metabolito principal, MHD. La oxcarbacepina se absorbe rápidamente y casi por completo por vía oral, con una biodisponibilidad superior al 95%.

Las aplicaciones terapéuticas vienen a ser las mismas que las de la carbamacepina, y no requiere ningún cuidado especial en su administración (por vía oral) partiendo de 600 mg/día en 2 tomas con o después de las comidas, e incrementos semanales hasta 2.400 mg/día.

Efectos adversos. El perfil de tolerabilidad es muy superior al de la carbamacepina. Los efectos más frecuentes son *cansancio*, *cefalea*, *mareos* y *ataxia*, *reacciones alérgicas*, *diplopía*, *leucopenia moderada* e *hiponatremia*. La oxcarbacepina está contraindicada en pacientes con bloqueo auriculoventricular. Un 25% de los pacientes alérgicos a carbamacepina presentan un fenómeno de alergia cruzada a la oxcarbacepina.

Interacciones farmacológicas. Disminuye la eficacia de los anticonceptivos orales y aumenta las concentraciones séricas de fenitoína y ácido valproico.

Gabapentina

El perfil farmacocinético de la gabapentina es notablemente más favorable que el de los antiepilepticos clásicos, porque las interacciones farmacológicas con ella son prácticamente nulas. Se absorbe bien a nivel digestivo, no se metaboliza ni fija a proteínas plasmáticas, y se excreta inalterada por el riñón. Su vida media es de unas 6 h, por lo que la dosis diaria se debe fraccionar. En general, se recomiendan entre 1.200 y 2.400 mg/día, aunque su baja toxicidad deja un margen muy amplio para su uso. No tiene una cinética lineal, y su biodisponibilidad disminuye a medida que se incrementa la dosis.

Sus efectos adversos, escasos, incluyen *somnolencia*, *fatiga*, *ataxia*, *vértigo* y *molestias digestivas*.

Se han notificado casos del uso, con resultados favorables, de la gabapentina, sola o añadida a otro eutimizante, en situaciones diversas. Así, por ejemplo, se ha utilizado en *manía aguda* y en pacientes bipolares refractarios al litio, carbamacepina y ácido valproico. Si bien no se dispone de estudios controlados como para afirmar y cuantificar su poder eutimizante, la experiencia clínica permite considerar la adición de gabapentina como una opción terapéutica en *pacientes refractarios a los estabilizantes* convencionales.

Lamotrigina

Su uso se ha ensayado con éxito como monoterapia en pacientes bipolares y unipolares, y en combinación en pacientes refractarios. En España está aprobada su indicación para la prevención de los episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar. Su mecanismo de acción es desconocido, aunque se ha sugerido que su capacidad reguladora del ánimo pudiera estar asociada a la inhibición presináptica de ácido glutámico, el bloqueo de los canales de calcio o al bloqueo de los receptores serotoninérgicos.

La dosificación va de 100 a 150 mg/día, iniciando el tratamiento con 25 mg, incrementando 25 o 50 mg cada 2 semanas. Si el paciente está tomando valproato se deberá iniciar la lamotrigina con 12,5 mg/día, haciendo la misma escalada que en monoterapia.

Efectos adversos. Los más frecuentes son *mareos, náuseas, somnolencia, ataxia, visión borrosa y reacción cutánea leve*. Esta última posibilidad se evita con la instauración paulatina del fármaco, pero dado que existe una incidencia mínima, pero potencialmente letal de síndrome de Stevens-Johnson, ante la aparición de erupción cutánea se deberá suspender el medicamento y evaluar al paciente antes de volver a reinstaurarlo. El riesgo global de erupción cutánea está fuertemente asociado con: dosis iniciales elevadas de lamotrigina que exceden la escalada de dosis recomendada y uso concomitante de valproato.

Interacciones farmacológicas. Las fundamentales se dan con el ácido valproico, donde las concentraciones plasmáticas de lamotrigina pueden aumentar hasta el doble, y con carbamacepina, donde por el efecto inductor enzimático de ésta, las dosis de lamotrigina deberán doblarse. No tiene interacciones con el litio. También debe tenerse en cuenta la interacción entre lamotrigina y anticonceptivos orales, especialmente cuando el tratamiento anticonceptivo se inicie o se interrumpa durante el mantenimiento de la lamotrigina.

La instauración de lamotrigina no requiere unos cuidados especiales por parte de enfermería, pero sí se deberá estar atento a la infrecuente pero posible aparición de erupción cutánea, para actuar en consecuencia retirando el fármaco.

ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Estudios recientes apoyan la consideración de los antipsicóticos atípicos, especialmente la olanzapina y también la quetiapina, como fármacos útiles en el tratamiento no sólo agudo sino también de mantenimiento de los trastornos bipolares. La olanzapina parece disminuir las tasas de recaída a episodios afectivos en los pacientes ya tratados con litio o valproato, y la quetiapina parece tener además propiedades antidepressivas. Se requieren estudios controlados a largo plazo para poder afirmar el valor de estos y otros antipsicóticos como fármacos eutimizantes, si bien los resultados de los últimos 5 años son bastante alentadores.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Vigilar estrechamente el cumplimiento del tratamiento dada la repercusión que esto tiene para el pronóstico de la enfermedad, bien directamente en los pacientes hospitalizados o bien por medio de los análisis en los pacientes ambulatorios.
- Los tratamientos eutimizantes son tratamientos crónicos, y la estabilización de la enfermedad de base depende en gran medida del cumplimiento terapéutico; por tanto, se deberá insistir en la inconveniencia de suspenderlo, dado el alto índice de recaídas cuando esto ocurre.
- Dado el uso, cada vez más frecuente, de dos o hasta tres eutimizantes en un mismo paciente, se deberá estar especialmente atento a las interacciones farmacológicas y controlar las concentraciones séricas de aquellos fármacos que lo requieran.
- Recordar a los pacientes en tratamiento con litio la importancia de informar en el caso de que tuvieran que seguir una dieta hiposódica por otra patología concomitante o en caso de situaciones que conlleven sudoración profusa o diarrea.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, et al. (Lamictal 606 Study Group): A placebo-controlled 18 month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:392-400.

Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes J. Litio en la prevención de la conducta suicida y la mortalidad general en los pacientes con trastornos del estado de ánimo: una revisión sistemática de los ensayos aleatorizados. *Am J Psychiatry* (ed. esp.). 2006;9:21-35.

Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2002;180:313-9.

- Geddes J, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin G. Tratamiento prolongado con litio del trastorno bipolar: revisión sistemática y metaanálisis de los ensayos controlados aleatorizados. *Am J Psychiatry* (ed. esp.). 2004;7:277-82.
- Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA*. 2003;290:1467-73.
- Goodwin GM, Phil D, Psych FRC, Bowden CHL, Calabrese JR, Grunze H, et al. Análisis conjunto de dos ensayos de 18 meses de duración, controlados con placebo, de lamotrigina y litio como tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:432-41.
- Herranz JL, Argumosa A. Características e indicaciones de la oxcarbacepina. *Rev Neurol*. 2002;35(Supl 1):S101-109.
- McIntyre RS, Riccardelli R, Binder C, Kusumakar V. Open-label adjunctive topiramate in the treatment of instable bipolar disorder. *Can J Psychiatry*. 2005;50:415-22.
- Montes JM, Saiz-Ruiz J, Lahera G, Asiel A. Lamotrigine for the treatment of bipolar spectrum disorder: a chart review. *J Affect Disord*. 2005;86:69-73.
- Muzina DJ, Elhaj O, Gajwani P, Gao K, Calabrese JR. Lamotrigine and antiepileptic drug as mood stabilizers in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2005;426:21-8.
- Sanger TM, Grundy SL, Gibson PJ, Namjoshi MA, Greaney MG, Tohen MF. Long-term olanzapine therapy in the treatment of bipolar I disorder: An open-label continuation phase study. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:273-81.
- Tohen M, Calabrese J, Sachs G, Banov M, Detke H, Risser R, et al. Randomized, placebo-controlled trial of Olanzapine as maintenance therapy in patients with Bipolar I Disorder responding to acute treatment with Olanzapine. *Am J Psychiatry*. 2006;163:247-56.
- Tohen M, Chengappa KNR, Suppes T, Baker RW, Zarate CA, Bowden CL, et al. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser versus mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry*. 2004;184:337-45.
- Tohen M, Ketter T, Zarate C, Suppes T, Frye M, Altshuler L, et al. Olanzapine versus Divalproex Sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1263-71.
- Vieta E, Goikolea JM. Atypical antipsychotics: newer options for mania and maintenance therapy. *Bipolar Disord*. 2005;7:21-33.
- Zerjav-Lacombe S, Tabarsi E. Lamotrigine: a review of clinical studies in bipolar disorders. *Can J Psychiatry*. 2001;46:328-33.



CASOS CLÍNICOS

49. Paciente diagnosticado de trastorno depresivo recurrente, en tratamiento con litio y lamotrigina, que presenta erupción cutánea. ¿Cuál debe ser la primera medida que hay que tomar?
50. Paciente afecto de trastorno afectivo bipolar en terapia de mantenimiento con litio, al que se le diagnostica una hipertensión arterial, añadiéndose tratamiento específico para ello y dieta pobre en sal. ¿Cuál sería la pauta a seguir para el correcto control de este paciente?
51. Paciente que llega a un servicio de urgencias a las 2 h de haber realizado una ingesta masiva de carbamacepina, como tentativa de suicidio. ¿Cuál debe ser la actitud terapéutica que se debería adoptar?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

121. El síndrome de Stevens-Johnson se puede presentar como una reacción adversa a uno de los siguientes fármacos. Señale el correcto:
- Litio.
 - Carbamacepina.
 - Oxcarbacepina.
 - Valproato.
 - Lamotrigina.
122. Durante el tratamiento de mantenimiento con litio se debe controlar periódicamente:
- La función renal.
 - La función hepática.
 - La función tiroidea.
 - Las opciones a) y b) son correctas.
 - Las opciones a) y c) son correctas.

123. En el tratamiento de mantenimiento con eutimizantes es fundamental realizar periódicamente la determinación de concentraciones plasmáticas de:

- a) Carbamacepina.
- b) Lamotrigina.
- c) Litio.
- d) Oxcarbacepina.
- e) Olanzapina.

124. Se deben controlar estrechamente las concentraciones plasmáticas de litio en caso de:

- a) Dietas ricas en sal.
- b) Estreñimiento.
- c) Tratamiento concomitante con lamotrigina.
- d) Diarrea.
- e) Hipotiroidismo.

125. La carbamazepina puede ocasionar:

- a) Náuseas.
- b) Ataxia.
- c) Hepatotoxicidad.
- d) Ninguno de estos efectos secundarios.
- e) Cualquiera de estos efectos secundarios.

126. La función primordial del trabajo de enfermería en los pacientes con tratamiento eutimizante es:

- a) Administrar la medicación, dada la complejidad de la misma.
- b) Vigilar las descompensaciones psicopatológicas.
- c) Controlar el cumplimiento terapéutico.
- d) Añadir un segundo eutimizante cuando con el primero no se haya logrado la estabilización del paciente.
- e) Asegurarse de que lleven una dieta hiposódica cuando tienen terapéutica con litio.

ANTIPSIKÓTICOS

M.L. Villaverde Ruiz y L. Fernández López

OBJETIVOS

- Diferenciar los distintos antipsicóticos y sus acciones terapéuticas según sus perfiles farmacodinámicos y farmacocinéticos.
- Identificar los efectos adversos y las complicaciones graves que los antipsicóticos pueden producir.
- Conocer la trascendencia del uso de estos fármacos en el tratamiento de los trastornos psicóticos y de la esquizofrenia.
- Aprender a valorar la importancia del cumplimiento terapéutico en la evolución de la enfermedad.
- Planificar los cuidados de enfermería en las distintas situaciones terapéuticas.

INTRODUCCIÓN

Los antipsicóticos también son conocidos como neurolepticos y/o tranquilizantes mayores. Están indicados en el tratamiento de los trastornos psicóticos y en la esquizofrenia, enfermedades psiquiátricas que se encuentran entre las más graves.

La dopamina es un neurotransmisor que desempeña una función principal en la fisiopatología de la esquizofrenia y en el mecanismo de acción de todos los antipsicóticos. Se supone que la serotonina actúa como moduladora de la neurotransmisión dopaminérgica y no como un sistema disfuncional primario.

Las vías dopaminérgicas principales del cerebro son: vía mesolímbica, nigroestriada, mesocortical, tuberoinfundibular. La hipótesis dopaminérgica propone que los síntomas positivos de la esquizofrenia (alucinaciones, delirios, conducta desorganizada, pensamiento disgregado, lenguaje incoherente, agitación) se producirían a consecuencia de un exceso de actividad en las sinapsis dopaminérgicas en la vía mesolímbica; mientras que los negativos (aplanamiento afectivo, retraimiento social, apatía, falta de motivación y pérdida de placer) y el deterioro cognoscitivo (trastornos de memoria, de habilidades psicomotoras, de la atención) dependerían de una hipoactividad en la vía mesocortical que se proyecta a la corteza prefrontal.

Los antipsicóticos tienen un amplio perfil de unión a receptores. Son antagonistas de la dopamina en los receptores D_2 postsinápticos, disminuyendo por tanto la actividad dopaminérgica. El bloqueo de estos receptores en la vía mesolímbica explica la mejoría de los síntomas positivos, en la vía nigroestriada el desarrollo de síntomas extrapiramidales, en la vía mesocortical la aparición y/o agudización de los síntomas negativos y cognoscitivos, y en la vía tuberoinfundibular el aumento de la prolactina que puede asociarse a disfunción sexual.

La vía nigroestriada se regula por un equilibrio entre dopamina y acetilcolina, la acción anticolinérgica (debido al bloqueo de receptores muscarínicos) de algunos antipsicóticos puede contrarrestar en esta vía el bloqueo de los receptores D_2 y evitar o reducir la aparición de efectos adversos extrapiramidales.

Los antipsicóticos modernos, además, actúan como potentes antagonistas de los receptores 5-HT₂ serotoninérgicos, la disminución en la transmisión de la serotonina facilita la liberación de dopamina en algunas áreas del cerebro, reduciendo en parte la inducción de síntomas extrapiramidales y contribuyendo a una mejoría de los síntomas negativos.

CLASIFICACIÓN Y MECANISMOS DE ACCIÓN

Típicos, clásicos o de primera generación

Se caracterizan básicamente por producir un bloqueo de los receptores postsinápticos D₂ de la dopamina, lo que explica su acción antipsicótica, mejorar la sintomatología positiva, inducir síntomas extrapiramidales y sedación, y tener una escasa eficacia frente a la sintomatología negativa de la esquizofrenia.

También producen un bloqueo de los receptores α_{1,2}-adrenérgicos, M₁ muscarínicos y H₁ histaminérgicos.

1. Butirofenonas: haloperidol.
2. Fenotiazinas: *a*) alifáticas: clorpromazina, levopromazina; *b*) piperidínicas: tioridacina, pipotiazina, periciazina, y *c*) piperazínicas: flufenazina, perfenazina, tioproperazina, trifluoperazina.
3. Tioxantenos: zuclopentixol.
4. Difenilbutilpiperidinas: pimozida.
5. Benzamidas: sulpirida.
6. Dibenzoxacepinas: clotiapina.

Los antipsicóticos clásicos se han clasificado según su potencia antipsicótica (acción de bloqueo de los receptores D₂) en: *a*) *incisivos* o de potencia alta que son los que inducen más efectos extrapiramidales y menos efectos anticolinérgicos (haloperidol, fenotiazinas piperazínicas, tioxantenos, pimozida), y *b*) *sedantes* que son menos potentes a nivel dopaminérgico, produciendo menos síntomas extrapiramidales y más síntomas anticolinérgicos y antiadrenérgicos (fenotiazinas alifáticas y piperidínicas). Los antipsicóticos típicos de referencia son el haloperidol entre los incisivos y la clorpromazina entre los sedantes.

Atípicos o de segunda generación

Uno de los factores primordiales que definen a los antipsicóticos atípicos es la combinación de antagonismo de los receptores 5-HT₂ de la serotonina y D₂ de la dopamina. La disminución en la transmisión de la serotonina, debida a este antagonismo, facilita la liberación de dopamina en algunas áreas del cerebro, como los sistemas nigroestriatal y tuberoinfundibular, y la corteza prefrontal. Este mecanismo reduce la inducción de síntomas extrapiramidales, produce menos efectos sobre la prolactina y contribuye a una mejoría de los síntomas tanto positivos como negativos. Algunos de estos fármacos también actúan como agonistas sobre los receptores 5-HT₁ que interactúan funcionalmente con los 5-HT₂.

Clozapina: antipsicótico atípico de referencia

- Antagonista débil de los receptores D₂ y potente de los receptores D₁ y D₄ de la dopamina, selectividad límbica con escasos o nulos efectos extrapiramidales.
- Antagonista potente de los receptores serotoninérgicos 5-HT₂.
- Antagonista potente sobre receptores muscarínicos (M₁), histaminérgicos (H₁) y α_{1,2}-adrenérgicos.

Risperidona

- Antagonista potente de los receptores D₂ dopaminérgicos.
- Antagonista potente de los receptores 5-HT₂ serotoninérgicos
- Antagonista potente de los receptores α_{1,2}-adrenérgicos, moderado de los H₁ de la histamina y no tiene afinidad por los receptores muscarínicos.

Olanzapina

- Antagonista moderado de los receptores D₁, D₂ de la dopamina.
- Antagonista potente de los receptores 5-HT₂ de la serotonina.
- Antagonista con alta afinidad sobre receptores muscarínicos (M₁), histaminérgicos (H₁) y α₁-adrenérgicos.

Quetiapina

- Antagonista moderado de los receptores D₂ dopaminérgicos, selectividad por la vía mesolímbica, leve afinidad D₁.
- Antagonista con afinidad media de los receptores 5-HT₂ de la serotonina.
- Antagonista con elevada afinidad de los receptores de la histamina H₁ y α_{1,2}-adrenérgicos y escasa afinidad por los receptores muscarínicos.

Ziprasidona

- Antagonista potente de los receptores D₂ de la dopamina.
- Potente antagonista de los receptores 5-HT₂ y agonista de los receptores 5-HT₁.
- Antagonismo moderado con los receptores α₁-adrenérgicos y H₁ histaminérgicos y casi nulo sobre receptores muscarínicos.
- Inhibidor moderado de la recaptación presináptica de serotonina y de noradrenalina, lo cual produce un efecto antidepresivo.

Amisulprida

- Bloqueo dual de la dopamina: *a*) bloqueo de los receptores D₃/D₂ postsinápticos de la dopamina, preferentemente de la región límbica «selectividad límbica», y *b*) bloqueo preferente de los receptores D₃/D₂ presi-

nápticos de la dopamina, potenciando la transmisión dopaminérgica, en algunas zonas del cerebro como la cortical. Esta acción es predictiva de su eficacia frente a los síntomas negativos de la esquizofrenia.

- No muestra una afinidad significativa por otros receptores.

Aripiprazol

- Alta afinidad por los receptores D_2 dopaminérgicos en los que actúa con un perfil mixto agonista-antagonista: antagonista en las neuronas con exceso de actividad dopaminérgica, mientras que en las neuronas con una actividad hipodopaminérgica es agonista.
- Antagonista de los receptores $5-HT_2$ de la serotonina y elevada afinidad como agonista por los receptores $5-HT_1$ serotoninérgicos.
- Antagonismo moderado sobre los receptores α_1 -adrenérgicos, H_1 histaminérgicos y escasa afinidad por los receptores muscarínicos.

FARMACOCINÉTICA

Se absorben bien en el tubo digestivo, pasan rápidamente a la circulación general y alcanzan el sistema nervioso central atravesando la barrera hematoencefálica debido a su alta liposolubilidad. Se metabolizan en el hígado por el sistema del citocromo P450 y la excreción es fundamentalmente por vía urinaria y en menor proporción por heces. Con la edad aumenta el tiempo de eliminación, lo que obliga a un reajuste de la dosis por el riesgo

de acumulación, lo mismo ocurre en caso de deterioro de función hepática y renal. Atraviesan la placenta y pasan a la leche materna. En la tabla 22-1 se muestran algunos de los parámetros farmacocinéticos de los antipsicóticos.

La vía de administración más común es la oral, su absorción tras la administración oral es rápida (2-4 h), y aún más rápida cuando se administran por vía intramuscular (aproximadamente 30 min), por lo que se necesitan menos dosis que por vía oral. La vía intramuscular está indicada en caso de urgencias para obtener una sedación rápida o de que el paciente se niegue a tomar la medicación vía oral. Los antipsicóticos depot también se administran por vía intramuscular y tienen una acción clínica que se prolonga al menos 1 semana después de su administración. Las vías de administración y la posología se muestran en la tabla 22-2.

En pacientes ancianos, con disfunción hepática o renal se recomienda ajustar las dosis.

Tienen escaso o nulo poder adictivo, no se desarrolla tolerancia al efecto antipsicótico aunque se observa tolerancia a los efectos sedantes; por esta razón, se debe reducir la dosis de forma gradual antes de suspender la administración del fármaco, pues los pacientes pueden experimentar efectos «de rebote».

El tratamiento se debe iniciar con dosis bajas, aumentando de forma gradual hasta alcanzar las dosis terapéuticas. Una vez controlados los síntomas, se debe disminuir la dosis para mantener la dosis mínima efectiva. Si no se produce ninguna respuesta terapéutica en el plazo de 4 semanas, se retirará progresivamente el fármaco para ser sustituido por otro de diferente perfil farmacodinámico.

TABLA 22-1. Parámetros farmacocinéticos de algunos antipsicóticos

Fármaco	B (%)	Unión a PP (%)	$T_{m\acute{a}x}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
Clorpromazina (oral)	5-10	98	1-4	–
Haloperidol (oral)	60	10	3-6	–
Clozapina	50-60	92-95	1-6	10-16
Olanzapina (oral)	80-100	93	5-8	30
Risperidona	75-90	88	1-2	20
Quetiapina	9	83	1-2	6
Ziprasidona (oral)	60	92-95	6-8	6-8
Amisulpride	48	16	1-3	75
Aripiprazol	87	99	3-5	3-5
Zuclopentixol decanoato (de absorción lenta)	44	98-99	3-7 días	20 días
Decanoato flufenazina (de absorción lenta)	–	90-98	–	14 días
Risperidona (de absorción lenta)	75-90	90	–	14 días

B: biodisponibilidad; PP: proteínas plasmáticas; $T_{m\acute{a}x}$: tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas; $t_{1/2}$: vida media de eliminación.

TABLA 22-2. Vías de administración y posología de algunos antipsicóticos

Fármaco	Dosis media	Vía de administración
Clorpromazina	50-400 mg/día, máximo 800 25-50 mg/6-8 h	v.o. i.m.
Haloperidol	2-25 mg/día, máximo 100 2-5 mg/4-6 h	v.o. i.m.
Clozapina	200-450 mg/día máximo 900 mg/día repartida en 2-3 tomas	v.o.
Olanzapina	5-20 mg/día, máximo 20 mg/día 1 toma 5-10 mg/día, máximo 20 mg máximo 3 días consecutivos	v.o. i.m.
Risperidona	6-12 mg/día máximo 16 mg/día repartida en 1-2 tomas	v.o.
Quetiapina	300-450 mg/día máximo 800 mg/día repartida en 2-3 tomas	v.o.
Zipraxidona	80-160 mg/día repartida en 2 tomas 10-20 mg/día, máximo 40 mg/día máximo 3 días consecutivos	v.o. i.m.
Aripripazol	15 mg/día máximo 30 mg/día 1 toma	v.o.
Amisulprida	400-800 mg/día máximo 1.200 mg/día repartida en 1-2 tomas	v.o.
Zuclopentixol decanoato (depot)	200-400 mg cada 2-4 semanas	i.m.
Decanoato flufenazina (depot)	12,5-25 mg cada 2-4 semanas	i.m.
Risperidona (depot)	25-50 mg cada 2 semanas	i.m.

i.m.: vía intramuscular; v.o.: vía oral.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS Y APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Estos fármacos están indicados *en la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, estados de agitación psicomotora, alteraciones graves del comportamiento y trastornos neuropsiquiátricos, como el síndrome de Gilles de la Tourette y la Corea de Huntington.*

Acción antipsicótica. Los antipsicóticos clásicos incisivos tienen buenos resultados sobre los síntomas psicóticos positivos. Los antipsicóticos atípicos también se muestran eficaces frente a los síntomas positivos y son los que mejores resultados tienen sobre la sintomatología negativa de la esquizofrenia. Estos efectos, junto con una menor inducción de efectos extrapiramidales, hacen que estos fármacos tengan un perfil de tolerabilidad más favorable, lo cual mejora el cumplimiento terapéutico y disminuye las recaídas. La mejoría de los síntomas negativos puede suponer a largo plazo una mejoría de la calidad de vida de los pacientes al mejorar su capacidad para desarrollar sus funciones sociales y laborales.

En el tratamiento de la esquizofrenia refractaria o resistente al resto de los antipsicóticos está indicada la clozapina.

Los neurolépticos depot o de acción prolongada están indicados cuando el paciente tiene historia de no cumplir con las pautas del tratamiento por vía oral y también en los casos de evolución crónica que exigen tratamientos prolongados o crónicos por la comodidad de administración.

Acción sedante. Los antipsicóticos más sedantes son las fenotiazinas (especialmente la clorpromazina y levopromazina) entre los clásicos y la olanzapina y la quetiapina entre los atípicos. En pacientes con hiperactividad, agitación y/o violentos están indicados los antipsicóticos con alto poder sedante.

Acción antiemética. La clorpromazina.

Acción antiálgica. La levopromacina está indicada en algias graves y/o dolor crónico.

Acción hipnógena. La levopromacina, quetiapina y olanzapina por sus efectos sedantes.

EFFECTOS ADVERSOS

Estas reacciones variarán de unos antipsicóticos a otros y dependerán del mecanismo de acción del neuroléptico, de su potencia o afinidad por los distintos receptores y de la selectividad de su acción. Los posibles efectos adversos serían:

1. Efectos derivados del antagonismo dopaminérgico (más frecuentes con los antipsicóticos típicos incisivos y con la risperidona y amisulprida a dosis altas):
 - a) *Hiperprolactinemia:* hipertrofia mamaria, galactorrea, amenorrea.

- b) *Síntomas extrapiramidales*: enfermedad de Parkinson, caracterizada por la tríada clásica de temblor en reposo, rigidez muscular y bradicinesia; distonía aguda: contracciones tónicas que pueden afectar a la musculatura del cuello, mandíbula, ojos, lengua o de todo el cuerpo; acatisia: sensación subjetiva de no poderse estar quieto y que se acompaña de inquietud con deambulación e imposibilidad de permanecer sentado, los síntomas no se pueden controlar voluntariamente; discinesia tardía: se trata de un síntoma crónico que se produce en tratamientos prolongados, caracterizado por movimientos coreoatetósicos irregulares, anormales e involuntarios de los músculos de la cabeza, extremidades y tronco. Las distonías y el parkinsonismo se corrigen con anticolinérgicos de acción central (biperideno, trihexifenidilo); en cambio, se muestran menos eficaces en el tratamiento de la acatisia, en ocasiones la asociación con benzodiazepinas ha resultado beneficiosa. No existe tratamiento eficaz para la discinesia, y se considera que la mejor opción es reducir el antipsicótico o sustituirlo por otro con menos efectos extrapiramidales.
- Efectos anticolinérgicos* periféricos por antagonismo con los receptores muscarínicos M_1 : sequedad de boca, estreñimiento, retención de orina, taquicardia sinusal, sedación, embotamiento cognitivo, visión borrosa que puede empeorar el glaucoma (antipsicóticos clásicos sedantes, clozapina, olanzapina).
 - Efectos antiadrenérgicos* por antagonismo con los receptores α_{1-2} : hipotensión ortostática, somnolencia (antipsicóticos clásicos sedantes, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina). Disfunciones sexuales: alteraciones de la eyaculación, de la erección, pérdida de libido.
 - Efectos antihistamínicos* por antagonismo con los receptores H_1 : somnolencia, sedación, aumento de apetito y peso (antipsicóticos clásicos sedantes, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona).
 - Efectos dermatológicos*: urticaria, dermatitis de contacto, fotosensibilidad (en general por fenotiazinas).
 - Efectos hematológicos*: anemia hemolítica, leucopenia (clorpromacina, tioridazina, perfenacina, trifluoperazina).
 - Disminución del umbral convulsivante*.
 - Digestivos*: náuseas y dispepsia.
 - Hepatotoxicidad*: ligeras alteraciones de las enzimas hepáticas (quetiapina, olanzapina, clozapina), ictericia obstructiva (clorpromazina).
 - Elevación del colesterol y los triglicéridos*: quetiapina, olanzapina.
 - Alteraciones cardíacas*: los antipsicóticos clásicos de baja potencia (clorpromazina, tioridazina) son más cardiotóxicos que los de alta potencia. Los posibles efectos son: aplanamiento onda T, prolongación del intervalo QT y PR. La tioridacina ha sido retirada del mercado por el riesgo de producir arritmias malignas. La amisulprida y la ziprasidona pueden produ-

cir una prolongación clínicamente significativa del intervalo QT en pacientes vulnerables.

Complicaciones graves

Intoxicación atropínica por efectos anticolinérgicos centrales. Caracterizada por alteraciones de conciencia, desorientación, trastornos mnémicos, alucinaciones, agitación, midriasis, atonía vesical e intestinal y riesgo de colapso circulatorio con parálisis respiratoria de origen central. Esta complicación rara es más frecuente cuando se asocian antipsicóticos con potente acción anticolinérgica, antiparkinsonianos y/o antidepresivos tricíclicos por suma de efectos anticolinérgicos.

Agranulocitosis. Puede ser un efecto adverso de la clozapina, por esta razón este fármaco está disponible con autorización del departamento de sanidad y bajo control hemáticos periódicos.

Síndrome neuroléptico maligno. Complicación poco frecuente pero grave que se atribuye a la disminución de dopamina en el hipotálamo. Se caracteriza por alteraciones de la conciencia, hipertermia, hipertensión arterial diastólica, taquicardia, sudoración, insuficiencia renal, convulsiones y rigidez muscular que afecta a los movimientos respiratorios pudiendo desembocar en hipoventilación y disnea. El tratamiento consiste en la interrupción inmediata de los antipsicóticos, el control de los signos vitales y la función renal, la administración de agonistas dopaminérgicos y relajantes del músculo esquelético.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

En pacientes con cardiopatías con riesgo de fibrilación, trastornos uretro-prostáticos con riesgo de retención de orina, íleo paralítico, glaucoma de ángulo estrecho y/o deterioro cognitivo deben evitarse los neurolépticos con efectos anticolinérgicos (fenotiazinas, clozapina, olanzapina).

Estos fármacos deben usarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares. La ziprasidona está contraindicada cuando existe una prolongación del intervalo QT.

En pacientes con antecedentes de granulocitopenia o función alterada de la médula ósea se deberán tener precauciones con el uso de estas sustancias, especialmente con las fenotiazinas y está contraindicado el uso de clozapina.

La amisulprida está contraindicada en tumores dependientes de la prolactina y en el feocromocitoma.

En pacientes con afección neurológica acompañada de síntomas extrapiramidales deben evitarse los neurolépticos potentes o incisivos y la risperidona y amisulprida a dosis altas. En pacientes con antecedentes de convulsiones estas sustancias deben utilizarse con precaución y deben evitarse las fenotiazinas, la clozapina y la olanzapina.

En caso de colapso respiratorio, estados comatosos o depresión grave del sistema nervioso central de cualquier etiología está contraindicado el uso de estas sustancias.

TABLA 22-3. Interacciones farmacológicas de algunos fármacos antipsicóticos

Fármaco	Interacción	Efecto de interacción
Fenotiazinas	Depresores del SNC: alcohol etílico	Suma de efectos
	Benzodiazepinas, hipnóticos	Ídem
	Anticolinérgicos, antihistamínicos	Ídem
	Antiácidos orales, cimetidina, ranitidina	Pueden reducir la absorción de los antipsicóticos
	Propranolol	Inhibición metabólica del propranolol pudiendo ocasionar hipotensión grave
	Barbitúricos, carbamazepina	Inducción metabólica del antipsicótico
	Anfetamina	Antagonismo mutuo, disminuye el efecto del antipsicótico
	Fenitoína	Inhibición metabólica con aumento de las concentraciones de fenitoína
	Levodopa	Antagonismo de efectos
	Antidepresivos tricíclicos	Mutua inhibición metabólica con aumento de las concentraciones de ambos fármacos
	Paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina	Inhibición metabólica con aumento de las concentraciones del antipsicótico
	Litio	Aumento de la neurotoxicidad
	Ácido valproico	Inhibición metabólica, con aumento de los niveles de ácido valproico
Haloperidol	Epinefrina, adrenalina	Pueden revertir sus efectos produciendo hipotensión
	Guanetidina, clonidina, α -metildopa	Reducen el efecto antihipertensivo
	Meperidina	Depresión aditiva del SNC
	Cloroquina	Inhibición metabólica del antipsicótico
	Warfarina	Reducción de las concentraciones de warfarina
	Café, té	Altera la absorción del antipsicótico
	Tabaco	Inducción metabólica, reduce concentraciones antipsicótico
	Fármacos que prolonguen el intervalo QT: quinidina, antibióticos macrólidos	Incremento cardiotoxicidad
	Depresores del SNC: alcohol, opiáceos, barbitúricos	Suma de efectos
	Anticolinérgicos	
	Litio	Aumento de la neurotoxicidad
	Metildopa	Puede producir deterioro cognitivo
	Fenobarbital, difenilhidantoina, carbamazepina, rifampicina, tabaco	Inducción metabólica con disminución de las concentraciones plasmáticas de haloperidol
Levodopa		
Anfetaminas	Se antagonizan mutuamente	
Epinefrina, adrenalina	Antagonismo mutuo	
Antidepresivos tricíclicos	El haloperidol revierte sus efectos, produciendo hipotensión	
Fluoxetina	Inhibición metabólica con aumento de las concentraciones de antidepresivos tricíclicos	
	Potenciación mutua de toxicidad	
Antipsicóticos atípicos	Depresores del SNC, alcohol	Suma de efectos
Clozapina	Anticolinérgicos, tricíclicos	Suma de efectos anticolinérgicos
	Fármacos mielodepresores	Riesgo agranulocitosis
	Litio	Aumenta riesgo neurotoxicidad
	Ácido valproico	Interacción metabólica, riesgo de convulsiones
	Fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina, sertralina	Inhibición metabólica, aumentan concentraciones clozapina
	Antihipertensivos	
	Epinefrina, norepinefrina	Potencian la hipotensión
	Levodopa	Puede revertir el efecto presor
	Cimetidina, eritromicina	Antagonizan los efectos de la levodopa
	Cafeína	Inhibición metabólica del neuroléptico
	Carbamacepina, barbitúricos, rifampicina, omeprazol, nicotina	Aumenta las concentraciones de clozapina
	Inducción metabólica, disminuyen las concentraciones del antipsicótico	

(continúa)

TABLA 22-3. Interacciones farmacológicas de algunos fármacos antipsicóticos (cont.)

Fármaco	Interacción	Efecto de interacción
Olanzapina	Carbamacepina, nicotina Fluvoxamina Agonistas dopaminérgicos	Inducción metabólica Inhibición metabólica El antipsicótico puede antagonizar sus efectos
Risperidona	Agonistas dopamina Carbamacepina Fluoxetina y tricíclicos	Antagoniza los efectos de estas sustancias Inducción metabólica Pueden aumentar las concentraciones risperidona
Quetiapina	Carbamacepina, fenitoína Ketoconazol	Inducción metabólica Inhibición metabólica
Ziprasidona	Medicamentos que prolonguen el intervalo Q-T Carbamacepina Ketoconazol	Riesgo arritmias graves Inductor metabólico Inhibición metabólica
Aripipazol	Inhibidores potentes CYP3A4 o CYP2D6 Inductores potentes CYP3A4	Aumentan concentraciones aripipazol Disminuyen concentraciones aripipazol
Amisulprida	Antihipertensivos Agonistas de la dopa	Potencian la hipotensión Antagonizan los efectos de estas sustancias

SNC: sistema nervioso central.

En general, en pacientes con disfunción hepática o renal se deberán tener precauciones con el uso de estas sustancias.

Durante el embarazo, en líneas generales, los antipsicóticos sólo deberían usarse en caso de absoluta necesidad, a la dosis mínima requerida y durante el menor tiempo posible. No es aconsejable su uso durante la lactancia debido a que estos fármacos se excretan en la leche materna.

Durante su administración se debe evitar el consumo de alcohol y se aconseja tener precaución con la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria peligrosa o de precisión por el riesgo de somnolencia.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Véase la tabla 22-3.

CUIDADOS DE ENFERMERÍA

Tras la administración del fármaco por vía parenteral, y ante la posibilidad de que se produzca hipotensión ortostática, es aconsejable que el paciente se incorpore lentamente.

Los antipsicóticos de absorción lenta se administran por vía intramuscular profunda, inyectando lentamente la medicación y esperando unos 10 s antes de retirar la aguja y luego hacerlo de una forma rápida para prevenir que el fármaco se deposite en el tejido subcutáneo, no hacer masaje en el punto de la inyección porque puede forzar al fármaco a salir del músculo e infiltrar el tejido subcutáneo.

Se debe controlar la aparición de efectos adversos: determinación de la presión arterial; control de la diuresis, especialmente en pacientes con retención de orina; control de la temperatura, así como de la aparición de síntomas extrapiramidales y de crisis epilépticas en pacientes predispuestos; controlar rigurosamente las analíticas en los pacientes tratados con clozapina por el riesgo de producir agranulocitosis, así como la aparición de fiebre y/o cualquier proceso infeccioso.

También es necesario controlar el cumplimiento terapéutico: vigilar la toma de medicación, ya que en ocasiones los pacientes no tienen conciencia de enfermedad o abandonan el tratamiento debido a los efectos adversos.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Informar al paciente y a sus familiares de la importancia del cumplimiento terapéutico, ya que la falta de adherencia al tratamiento es la principal causa de recaídas en la esquizofrenia. Las recaídas conllevan al empeoramiento de la calidad de vida del paciente, al aumento de las preocupaciones familiares, el riesgo de actos antisociales, el aumento de ingresos hospitalarios, de costes familiares y sociales y el casi seguro aumento del deterioro propio del curso natural de la enfermedad.

- Teniendo en cuenta que los trastornos psicóticos se encuentran entre las enfermedades psiquiátricas más graves, es importante hacer un seguimiento de los pacientes para detectar los casos de incumplimiento terapéutico con el fin de valorar la posibilidad de pasar a un tratamiento de absorción lenta.
- En los pacientes con poca conciencia de enfermedad o negación de la misma que, por tanto, no entienden la necesidad de seguir una pauta terapéutica, es importante a la hora de suministrar la medicación realizar algún efecto del fármaco que desde la perspectiva del paciente pudiera resultarle beneficioso.
- Vigilar la aparición de efectos adversos y en caso de que se presenten tranquilizar al paciente y sus familiares, informándoles de que aunque de carácter molesto, suelen ser transitorios, reversibles y raramente graves.
- Saber identificar las complicaciones más graves de los neurolépticos y estar atentos a su posible aparición.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Azanza JR. Guía práctica de psicofármacos, opioides y drogas de abuso. Madrid: Roche; 1995.
- Camara JM, Dualde F. Manual de Psicofarmacoterapia. Madrid: You & Us, S.A.; 2001.
- Díaz L, Scorza MC, Bertolozzi A. Involvement of 5-Ht1A receptors in prefrontal cortex in the modulation of dopaminergic activity: role in atypical antipsychotic action. *J Neurosci*. 2005;23:10831-43.
- Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA. Tratado de psiquiatría. Barcelona: Ancora S.A.; 1996.
- Kaplan y Sadock. Sinopsis en Psiquiatría. Barcelona: Waverly Hispánica S.A.; 2004.
- Lieberman JA. Dopamine partial agonist. A new class of antipsychotic. *CNS Drugs*. 2004;18:251-67.
- Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res*. 2004; 70:1-17.
- Pichot P. Diagnóstico diferencial y racionalización del tratamiento psicofarmacológico. Madrid: Aula Médica Ediciones, S.A.; 2001.
- Pichot P. Psicofarmacología: de los mecanismos básicos a la respuesta clínica. Madrid: Aula Médica Ediciones, S.A.; 1999.
- Rochon P, Stukel T, Sykara K. Atypical antipsychotics and parkinsonism. *Arch Intern Med*. 2005;165:1882-6.
- Stephen MS. Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas. Barcelona: Editorial Ariel S.A.; 2002.
- Vázquez JL. Psiquiatría en atención primaria. Madrid: Grupo Aula Médica, S.A.; 1998.



CASOS CLÍNICOS

52. Paciente varón de 24 años de edad, diagnosticado de esquizofrenia y en tratamiento desde hace 6 meses con olanzapina que abandona el tratamiento debido a un problema de aumento de peso. ¿Qué actitud terapéutica se debería adoptar?
53. Paciente mujer de 30 años de edad en tratamiento desde hace 15 días con haloperidol 20 mg/día por presentar un trastorno psicótico agudo que presenta temblor distal desde hace 4 días y distonía cervical desde hace 4 h. ¿Cuáles serían la sospecha diagnóstica y la intervención terapéutica adecuada?
54. Varón de 37 años de edad, diagnosticado de psicosis tóxica actualmente sin tratar, que presenta un cuadro de agitación psicomotriz y conducta violenta y se resiste a ser tratado. Indique la pauta terapéutica que se debe seguir.



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

127. ¿Qué perfil de efectos secundarios producidos por antipsicóticos se deberían evitar en un paciente con retención de orina debido a problemas prostáticos?
- Efectos anticolinérgicos.
 - Efectos antiadrenérgicos.
 - Efectos antidopaminérgicos.
 - Efectos antihistaminérgicos.
 - Ninguno.

128. Los síntomas extrapiramidales son efectos secundarios frecuentes de los:

- a) Antipsicóticos clásicos sedantes.
- b) Antipsicóticos clásicos incisivos.
- c) Antipsicóticos atípicos.
- d) Antipsicóticos clásicos incisivos y risperidona a altas dosis.
- e) Antipsicóticos clásicos sedantes y clozapina.

129. La vía de administración de los neurolepticos es:

- a) Oral.
- b) Intramuscular.
- c) Intravenosa.
- d) Subcutánea.
- e) Oral e intramuscular.

130. Los antipsicóticos están indicados en:

- a) Esquizofrenia.
- b) Cuadros de agitación psicomotriz.
- c) Trastornos psicóticos en general.
- d) Alteraciones graves del comportamiento.
- e) En todos los casos.

131. ¿El uso de qué antipsicótico requiere de controles hemáticos rigurosos?

- a) Haloperidol.
- b) Risperidona.
- c) Olanzapina.
- d) Clozapina.
- e) Quetiapina.

132. El incumplimiento terapéutico en un paciente esquizofrénico influye en:

- a) Las recaídas.
- b) Los ingresos hospitalarios.
- c) La calidad de vida del paciente.
- d) La dinámica familiar.
- e) Todas son correctas.

DROGODEPENDENCIAS

J.V. Beneit Montesinos, C. García Carrión, C. Mora Rodríguez
y D. Carabantes Alarcón

OBJETIVOS

- Definir los conceptos de tolerancia, dependencia, síndrome de abstinencia e intoxicación aguda.
- Indicar las vías de administración de sustancias.
- Clasificar las principales sustancias de abuso.
- Indicar el tratamiento farmacológico según el tipo de drogodependencia.

INTRODUCCIÓN

El problema del uso de drogas no es algo actual, puesto que su historia se remonta a la propia historia de la humanidad. Así, cada cultura ha tenido su droga y ha sentido una inclinación a descubrir los efectos de las distintas sustancias, generalmente procedentes del reino vegetal.

CONCEPTOS GENERALES

Es conveniente definir algunos términos relacionados con las drogodependencias:

Tolerancia. Disminución general del efecto cuando se administra repetidamente una sustancia. Una sustancia genera tolerancia cuando para producir el mismo efecto es necesario incrementar la dosis.

Dependencia. Adaptación psicológica, fisiológica y bioquímica causada por una exposición reiterada a la droga.

Síndrome de abstinencia. Son los signos y síntomas que aparecen cuando hay una privación brusca de una droga que se consume habitualmente.

Intoxicación aguda. Cuadro que aparece como consecuencia de un aumento de la dosis de la sustancia consumida habitualmente.

El consumo de drogas comporta riesgos para la salud relacionados con los efectos de la propia sustancia y con la vía de administración utilizada.

El tratamiento de la dependencia, el síndrome de abstinencia o de la intoxicación aguda es lo que se entiende habitualmente como tratamiento de la drogodependencia. Sin embargo, al intervenir sobre los riesgos asociados a la vía de administración, se centra la intervención sobre los riesgos percibidos por el usuario de drogas, y se colabora en una asunción más temprana del problema del abuso y la dependencia.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE DROGAS

Intranasal («esnifar»). A través de un tubo se aspira por la nariz la sustancia, que se presenta en forma de polvo.

Esta vía de administración afecta directamente a la mucosa que tapiza las fosas nasales, y puede ocasionar una erosión en el tabique nasal que llega hasta la perforación del mismo. Compartir el tubo con otro consumidor conlleva el riesgo de transmisión de infecciones.

Intravenosa. Ligados a esta vía de administración pueden aparecer daños en el sistema circulatorio y desde él en todo el organismo. Canalizar una vena e introducir en ella una solución requiere de un nivel de conocimientos y habilidades específicas no habituales entre población no sanitaria. La utilización incorrecta de esta vía de administración ha favorecido la extensión de infecciones como el VIH y las hepatitis víricas entre los usuarios de drogas por vía parenteral. También son de reseñar en este apartado las infecciones de tejidos blandos, las endocarditis, además de tromboflebitis, tromboembolias y otras complicaciones vasculares.

Oral. El aparato digestivo en toda su longitud puede verse afectado por la ingestión de drogas. El ejemplo más notorio es el del alcohol.

Respiratoria o inhalatoria («fumar»). El gas producido en la evaporación o la combustión de la sustancia es introducido en el aparato respiratorio. La irritación de todo este recorrido (desde la boca hasta los alvéolos) es posible, y puede devenir en procesos oncológicos y/o infecciosos diversos. El tabaco provoca la mayoría de estas complicaciones por ser la sustancia más consumida, pero también se consumen por esta vía cannabis, cocaína, heroína e incluso otras. Las complicaciones pueden aparecer por la sustancia en sí o por compartir materiales utilizados en el acto de fumar (papel de aluminio [«chinos»], tubos, cigarrillos, pipas de agua, etc.).

CLASIFICACIÓN DE LAS PRINCIPALES SUSTANCIAS DE ABUSO

1. Depresores del sistema nervioso central: alcohol, opiáceos (heroína, morfina, metadona, codeína), benzodiazepinas, disolventes y pegamentos (tolueno, hexano, tetracloroetileno).
2. Estimulantes del sistema nervioso central: cocaína, aminas despertadoras (anfetamina, metanfetamina speed, MDMA éxtasis), xantinas (cafeína, teobromina, teofilina) y tabaco.
3. Alucinógenos: LSD, mescalina, psilocibina.
4. Otras sustancias: *Cannabis sativa*, *Amanita muscaria*, ketamina.

Siempre hay que tener en cuenta que cada drogodependiente es único, tanto en su historia de consumo como en los aspectos biopsicosociales que caracterizan su adicción. Salvo excepciones, hay individuos que consumen varias sustancias, de forma conjunta o alternativa. Las mezclas más habituales son: *tabaco con otras*, *alcohol con cocaína*, que origina por síntesis hepática un metabolito mixto, el cocaetileno, éster etílico de la cocaína cuyo me-

canismo de acción es el mismo que el de la cocaína, excepto sobre el sistema serotoninérgico, *alcohol con benzodiazepinas* y *heroína con cocaína* y/o *benzodiazepinas*.

Teniendo en cuenta esta presencia casi constante de policonsumo, a continuación se realiza un recorrido por el abordaje terapéutico de cada una de las principales sustancias de abuso.

Alcohol

Intoxicación aguda. Se desarrolla en varias fases: *a)* excitación por desinhibición; *b)* hipnosis, y *c)* narcosis profunda y parálisis respiratoria. Algunos supuestos remedios tales como una ducha fría, un café cargado o la actividad forzada podrían ser de utilidad, pero no existen pruebas de que ninguno de estos métodos influya en la velocidad de desaparición del alcohol hemático. La mayoría de las veces basta, una vez controladas las constantes, con situar al paciente en un espacio tranquilo con el menor número de estímulos para que pueda descansar hasta que metabolice el alcohol ingerido. El estupor alcohólico es también pasajero, autolimitado y tampoco requiere medidas especiales. Se recomienda el uso de soluciones glucosiladas y bicarbonatadas, que aunque no aceleran el metabolismo del alcohol, pueden evitar la presentación posterior de alteraciones metabólicas. El coma de etiología alcohólica requiere un tratamiento hospitalario que se inicia con un lavado gástrico con carbón activado. El principal objetivo será impedir la depresión respiratoria y las complicaciones que ésta engendre. La hemodiálisis se debe realizar en pacientes con concentraciones sanguíneas de alcohol extremadamente altas (500 mg/100 ml), particularmente si se acompaña de acidosis.

Síndrome de abstinencia. Es importante colocar al paciente en una habitación suficientemente iluminada para no favorecer percepciones visuales alteradas. Estableceremos un control de constantes vitales, además de ionogramas y glucemias, ya que el mayor riesgo inmediato para la vida del alcohólico es la alteración del equilibrio hidrosalino.

En los casos más graves de abstinencia (*delirium tremens*) hay que tener presente la posible aparición de lesiones asociadas (laceraciones cerebrales, hematomas subdurales), infecciones (neumonías, meningitis), hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, etc. Se deben practicar las técnicas protocolizadas de diagnóstico por imagen, y punción lumbar si existen signos meníngeos. Se deberán registrar cada 30 min la temperatura, el pulso y la presión arterial por la posibilidad de que sobrevengan al colapso cardiocirculatorio periférico e hipertermia que, agregados a las complicaciones, son las causas habituales de mortalidad.

En caso de *shock* se debe actuar rápidamente administrando transfusiones de sangre total, líquidos y vasopresores. Cuando aparezca hipertermia, el uso del colchón refrescante se hace imprescindible además del tratamiento indicado.

Teóricamente, el mismo alcohol debería ser muy eficaz para suprimir el síndrome de abstinencia, pero su acción breve y su estrecho margen de seguridad hacen de él un mal agente terapéutico. Se ha demostrado que las benzodiazepinas, y en particular el diazepam, son el mejor tratamiento. Para prevenir las complicaciones neurológicas se administrará tiamina y en caso de déficit, magnesio.

Ingesta controlada y reducción de dosis. Para apoyar farmacológicamente las expectativas de ingesta controlada o las reducciones de dosis de alcohol, se emplea naltrexona (50 mg/día) o acamprosato (1,3 a 2 g/día), para reducir el *craving*. Estas intervenciones suelen ser las únicas posibles en sujetos resistentes al cambio, y ayudan para llegar a la conclusión de la necesidad de la abstinencia en el caso de un primer tratamiento.

Desintoxicación. Los fármacos más utilizados en las desintoxicaciones ambulatorias son las benzodiazepinas del tipo diazepam, cloracepato potásico y lorazepam, o en su lugar clometiazol. También se utiliza tiaprida, aunque no se ha demostrado su actividad para prevenir el *delirium tremens*. Estos fármacos tienen un potencial de adicción elevado, con lo que la pauta no superará los 10 días. Además, se incluirá tiamina para prevenir la aparición de encefalopatía de Wernicke-Korsakoff.

En el mantenimiento de la abstinencia se utilizan disuasores como el disulfiram (250 mg/día) o cianamida cálcica. También inhibidores de la recaptación de la serotonina del tipo fluoxetina, citalopram o paroxetina.

Esta farmacoterapia siempre se debe acompañar de intervenciones psicosociales, individuales, grupales y cuando sea posible familiares.

Opiáceos

Intoxicación aguda. Como tratamiento específico, cabe destacar la administración del antagonista opiáceo naloxona a dosis de 0,4 mg por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. La respuesta es tan efectiva, rápida y específica que si no se produce se debe dudar del diagnóstico. Debido a que la naloxona tiene una vida media corta, será necesario repetir la dosificación. Se puede administrar una segunda dosis a los 5 min y una tercera a los 10 min. La presencia de hipotensión requiere que se establezca una vía venosa para comenzar el reemplazo de líquidos, siempre con precaución por la posible aparición de edema pulmonar como complicación de la sobredosis (puede producirse hasta 24 h después de la intoxicación).

El paciente debe estar en observación durante 24 h, ya que puede aparecer la depresión del sistema nervioso central al pasar el efecto de la naloxona y porque pueden presentarse complicaciones, tales como edema pulmonar, infecciones, arritmias o problemas por las sustancias adyuvantes.

Como suele ser frecuente la mezcla opiáceos y benzodiazepinas, se debe valorar la administración de flumazenilo.

Desintoxicación. Existen diversas opciones terapéuticas, como son:

1. Agonistas opiáceos: administración de dosis equipotentes reducidas en un 25% de metadona en relación con el opiáceo que se administraba el sujeto (1 mg de heroína = 2,5 mg de metadona). A modo de indicación, las pautas que se vienen utilizando son dosis decrecientes diarias de metadona repartidas en tres o cuatro tomas diarias, siendo la dosis calculada en función de la drogadicción del paciente y teniendo en cuenta la pureza de la droga. La pauta no debe superar los 21 días. También se puede utilizar dextropropofeno en una pauta de 8-10 días, con la dosis máxima (6-8 cápsulas/día) en el segundo y tercer día, para luego continuar descendiendo hasta 0, es útil con consumos que no superen el cuarto de gramo de heroína.
2. Benzodiazepinas: cloracepato dipotásico a dosis según peso de 75-100 mg (por vía oral). Las dosis deben reducirse paulatinamente durante 10-12 días. Para inducir el sueño, lormetazepam, lorazepam si hay hepatopatía previa (o zopiclona si nos interesan controles toxicológicos negativos a benzodiazepinas).
3. Estimulantes α_2 presinápticos: clonidina 1 mg/día.

Mantenimiento de la abstinencia. Tras superar la desintoxicación con éxito, el tratamiento farmacológico de elección es naltrexona 25-50 mg/día. Para la administración de este antagonista opiáceo es preciso tener en cuenta que habrán de pasar 8 días después de la última administración de metadona, 5 desde la de dextropropofeno, es decir, tener en cuenta la ocupación de los receptores opiáceos por la medicación administrada en la desintoxicación.

Mantenimiento con opiáceos. El tratamiento de elección de los dependientes a opiáceos es el tratamiento con sustitutivos. Los fármacos más utilizados son:

1. Metadona: se administra de forma oral cada 24 h. El ajuste de dosis es personalizado durante varios días y da paso a una fase de estabilización que dura meses o años.
2. Levacetilmetadol (LAAM): la administración se realiza cada 24 o 72 h.
3. Buprenorfina: agonista parcial de administración sublingual.
4. Heroína: utilizada hasta el momento sólo de forma experimental en varias ciudades europeas.

Benzodiazepinas

Intoxicación aguda. El tratamiento más adecuado es el antagonista de las benzodiazepinas: flumazenilo de 0,3-0,6 mg la primera dosis; si no anula el bloqueo, se administra una nueva dosis de 0,1 mg/min por vía intravenosa.

Desintoxicación. Como la dependencia suele aparecer con mayor frecuencia con las benzodiazepinas de vida

media corta, una estrategia terapéutica es el progresivo cambio a otra benzodiacepina de vida media más larga. También se utiliza la sustitución progresiva por gabapentina, pregabalina, oxacarbamacepina o buspirona.

Cocaína

Intoxicación aguda. Cuando la intoxicación es leve, muchas veces es suficiente sólo con una terapia de soporte (control de constantes). En caso de que sea necesario sedar al paciente puede administrarse diazepam (10 mg), por vía intramuscular o intravenosa, y repetir la dosis cada 2 h hasta conseguir la sedación.

Si hay convulsiones es más difícil conseguir una estabilización, ya que éstas suelen ser prolongadas y recurrentes. También se tratará con diazepam por vía intravenosa a dosis mayores de 0,5 mg/kg durante períodos superiores a 8 h.

Si se presentan arritmias ventriculares se administrará propranolol (0,5-1 mg, por vía intravenosa o 10-20 mg por vía oral cada 4 h), ya que la lidocaína no es efectiva.

Para las psicosis por cocaína se utilizan neurolépticos típicos y atípicos.

Desintoxicación y mantenimiento. El tratamiento es sintomático y debe ajustarse de forma individual. Dependiendo del patrón de consumo se utilizarán fármacos como el topiramato o la gabapentina para el control de impulsos, asociado a antidepresivos (tríciclicos, heterocíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o de la noradrenalina) o antipsicóticos atípicos (risperidona, zipraxidona, olanzapina o incluso clozapina).

Como con el resto de las sustancias, el consumo suele presentarse asociado a otras, y el tratamiento siempre se debe acompañar de intervenciones psicosociales: terapias individuales, grupales, familiares de forma ambulatoria o residencial.

Tabaco

El tratamiento de desintoxicación se aborda con sustitución de nicotina (chicles, parches o nebulizadores) o con bupropión. Los tratamientos combinados con terapia psicológica e intervenciones grupales mejoran el pronóstico cuando se desarrollan teniendo en cuenta la fase de cambio del sujeto (contemplación y preparación según Prochaska), al igual que en el resto de las dependencias.

Cannabis sativa

En general, el cuadro de intoxicación aguda no precisa tratamiento farmacológico. Si aparecen reacciones agudas de pánico o ansiedad se puede utilizar benzodiacepinas (diazepam 10 mg por vía oral) o clordiazepóxido (25 mg por vía oral). Si aparece una psicosis tóxica se administran neurolépticos tipo olanzapina o risperidona. En consumidores crónicos la desintoxicación se puede abordar con gabapentina o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina si aparecen síntomas de ansiedad y/o depresión.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Beneit JV, García C, Mayor LI. Intervención en drogodependencias. Un enfoque multidisciplinar. Madrid: Síntesis; 1997.
- Lorenzo P, Ladero JM, Leza JC, Lizasoín I. Drogodependencias. Madrid: Médica Panamericana; 2003.
- Monte R, Rabuñal R, Casariego EJ. Guía clínica para el tratamiento hospitalario del síndrome de privación alcohólica. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>
- Souza M, Guisa VM, Díaz L, Sánchez R. Farmacoterapia de los síndromes de intoxicación y abstinencia por psicotrópicos. Madrid: Centros de Integración Juvenil, A.C.; 1998.



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

133. Señale la respuesta incorrecta con respecto a la cocaína:

- Es estimulante del sistema nervioso central.
- Suele mezclarse con ingesta de alcohol.
- La psicosis cocaínica se trata con neurolépticos.
- No es muy adictiva cuando se esnifa.
- Se utiliza diazepam para la intoxicación aguda.

134. La intoxicación aguda de alcohol se trata con:

- Estimulantes del sistema nervioso central.
- Diazepam.
- Naltrexona.
- Acamprosato.
- Vitamina C.

135. El tratamiento de elección para la dependencia a heroína es:

- Metadona.
- Lormazepam.

- c) Diazepam.
- d) Naloxona.
- e) Tetrazepam.

136. El *delirium tremens* puede aparecer:

- a) En la intoxicación cocaínica.
- b) En fumadores crónicos de *cannabis*.
- c) En la intoxicación alcohólica.
- d) En el síndrome de abstinencia de alcohol.
- e) En consumidores que mezclan cocaína y heroína.

137. El flumacenilo es el fármaco de elección para la intoxicación aguda de:

- a) Heroína.
- b) Cocaína.
- c) *Cannabis*.
- d) Alcohol.
- e) Benzodiazepinas.

138. Señalar la respuesta correcta sobre *Cannabis sativa*:

- a) Crea adicción.
- b) Puede generar reacciones agudas de pánico.
- c) Puede generar reacciones agudas de ansiedad.
- d) Si aparece una psicosis tóxica se puede tratar con un neuroléptico.
- e) Todas son correctas.

GLUCÓSIDOS CARDÍACOS

C. Fraile Clemente y M.A. Ocaña Gómez

OBJETIVOS

- Conocer los fármacos que se utilizan en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.
- Identificar los primeros síntomas de la intoxicación digitálica.
- Conocer los factores que pueden facilitar la aparición de efectos adversos con la digoxina.
- Indicar los aspectos que se deben tener en cuenta en relación con la información al paciente.

INTRODUCCIÓN

Se denomina *insuficiencia cardíaca congestiva* al estado en el que el corazón es incapaz de mantener una circulación satisfactoria por depresión de su contractilidad (fuerza de contracción o propiedad inotrópica), dando lugar a que la sangre se acumule en las venas (estasis venosa) y congestión en diversas regiones del organismo, de ahí el nombre de congestiva. Es un síndrome clínico complejo cuyas causas pueden ser muy diversas: la hipertensión arterial, así como la estenosis o la oclusión arterial por aterosclerosis provocan una resistencia periférica aumentada, las alteraciones cardíacas infecciosas (fiebre reumática) y el hipertiroidismo debilitan el músculo cardíaco, las lesiones pulmonares crónicas provocan hipertensión en la circulación menor, etc. Los síntomas son disnea de esfuerzo, fatiga y edema (periférico, pulmonar o ambos); es un trastorno que discapacita progresivamente y tiene una elevada morbimortalidad.

FÁRMACOS INOTRÓPICOS

La propiedad inotrópica es la facultad del corazón de responder a un estímulo, contrayéndose, desarrollando fuerza o tensión; así, funciona como una bomba que impulsa sangre hacia los vasos. Los fármacos que actúan sobre esta propiedad pueden hacerlo de dos formas: *a*) aumentando la fuerza de contracción (estimulantes cardíacos o inotrópicos positivos: xantinas, catecolaminas y glucósidos cardíacos), y *b*) disminuyen la fuerza de contracción (inhibidores cardíacos o inotrópicos negativos: algunos anestésicos generales, hipnóticos, parasimpaticomiméticos, antiarrítmicos, bloqueadores betaadrenérgicos).

Dentro de los fármacos inotrópicos positivos hay que distinguir un subgrupo que además aumentan la eficiencia mecánica del corazón; son los fármacos cardiotónicos.

GLUCÓSIDOS CARDÍACOS

Cardiotónico o tónico cardíaco es aquel que permite que un corazón con insuficiencias pueda realizar el mismo trabajo con menor consumo de O₂ o un trabajo ma-

por con el mismo consumo de O_2 ; además, estos fármacos aumentan la fuerza de contracción (inotrópico positivo). Las sustancias cardiotónicas proceden de diversas plantas: *Digitalis purpurea*, *Digitalis lanata*, estrofanfo y escila, aunque en la actualidad también se obtienen por síntesis. La oferta de fármacos con glucósidos queda reducida a dos principios activos: la *digoxina*, que es la más utilizada (comprimidos, solución oral y ampollas) y la *metildigoxina* (sólo comprimidos). Los dos tienen las mismas acciones farmacológicas y las mismas aplicaciones terapéuticas.

Por hidrólisis dan origen a un azúcar (uno o varios monosacáridos), y un aglucona o genina responsable de su actividad farmacológica. El azúcar, inactivo por sí sólo, es el responsable de las diferencias farmacocinéticas entre ellos y de la duración de acción. Por su estructura química, su origen y su efecto terapéutico reciben indistintamente estas denominaciones: *glucósidos cardíacos*, *glucósidos cardiotónicos*, *glucósidos digitalícos*, *digitalícos* o simplemente *digital*.

Mecanismo de acción

La digoxina actúa directamente sobre las células del músculo cardíaco. Se une de forma específica a la enzima $Na^+K^+ATPasa$ e inhibe su actividad, altera el transporte activo de estos dos cationes, y el resultado es un aumento de la concentración de Na^+ intracelular que está relacionado con un aumento en la entrada de Ca^{++} , responsable de un aumento en la fuerza de contracción (actividad inotrópica positiva). También actúan sobre las propiedades eléctricas del corazón reduciendo la conductividad del miocardio a través del nódulo auriculoventricular (disminuye la frecuencia cardíaca, el número de impulsos que pasan de la aurícula al ventrículo), con una acción antiarrítmica o cronotrópica negativa. Estas acciones se desarrollan tanto en el corazón insuficiente como en el normal o sano, con un resultado que se traduce en una disminución o desaparición de los síntomas, además de disminuir la congestión pulmonar.

Farmacocinética

Administrados por vía oral tienen una biodisponibilidad del 80%, que varía según el preparado farmacéutico que se utilice, por lo que es importante no cambiar de marca comercial a los pacientes digitalizados, ya que puede haber grandes diferencias en las concentraciones plasmáticas obtenidas con las diferentes especialidades comercializadas. La administración con alimentos enlentece la absorción pero no la reduce. Se distribuyen ampliamente a los tejidos acumulándose en el músculo esquelético, hígado y corazón, donde pueden alcanzar concentraciones superiores a las plasmáticas. La unión a proteínas plasmáticas es del 30% y se excretan principalmente inalterados por la orina.

La digoxina por vía oral puede hacer efecto aproximadamente a las 2 h de su administración con un efecto máximo a las 6 h, mientras que por vía intravenosa inicia

su acción a los 10 min y alcanza el efecto máximo a las 2 h. Sin embargo, la metildigoxina tiene un comienzo de acción más rápido y una duración de acción más larga, por lo que el riesgo de acumulación es mayor.

Efectos adversos

Los efectos adversos se deben fundamentalmente a que tienen un margen terapéutico muy estrecho, es decir, que la diferencia entre la concentración necesaria para tener efecto terapéutico y la concentración a la cual son tóxicos es muy pequeña.

Los efectos adversos a dosis terapéuticas son infrecuentes, y son muy frecuentes las manifestaciones por *sobredosificación* (5-25%), cuyos síntomas iniciales son las *náuseas*, *vómitos* y *anorexia*, pudiendo haber también *dolor abdominal* y *diarrea*. Como *efectos neurológicos* destacan: *cefealeas*, *vértigos*, *somnolencia*, *desorientación* y *alteraciones visuales*, por acumulación del fármaco en el nervio óptico (visión borrosa amarillenta). Todos estos efectos pueden ser un preaviso de la *cardiotoxicidad* (arritmias, taquicardia supraventricular), y siempre que el paciente tratado con digoxina presente alguno de éstos hay que notificarlo de inmediato al médico.

Concentraciones plasmáticas por encima de 2 ng/ml se consideran tóxicas o de riesgo para el paciente y la concentración mínima necesaria para tener efecto terapéutico es de 0,8 ng/ml. Hay que resaltar que estos parámetros varían mucho de unos individuos a otros, ya que influyen muchos factores; de ahí la gran variabilidad individual en que la dosis que para un paciente es tóxica, para otro puede ser inferior a la dosis terapéutica. Esto, unido a que los efectos tóxicos en ocasiones son una continuidad de los efectos terapéuticos, hace que su dosificación sea complicada.

Hay factores que predisponen o favorecen la toxicidad de la digoxina, como la hipopotasemia, la edad, tratamientos con diuréticos, hipotiroidismo e insuficiencia renal.

Los efectos secundarios en lactantes y niños son diferentes, las primeras manifestaciones no son gastrointestinales y directamente aparece la toxicidad cardíaca (arritmias y bradicardia sinusal).

Tratamiento de los efectos tóxicos

Siempre que hay síntomas clínicos de toxicidad se suspende el tratamiento de forma inmediata y se determinan las concentraciones de potasio y otras alteraciones electrolíticas. Si hay hipopotasemia, se administrará potasio por vía oral o intravenosa, según la gravedad del cuadro, y se deben corregir todos los desequilibrios electrolíticos. El tratamiento antiarrítmico puede ser necesario.

En casos de sobredosificación potencialmente mortal o cuando el tratamiento habitual no es eficaz, se recurre a fragmentos de anticuerpos específicos antidigoxina (antídoto *digitalis*), los cuales se administran en infusión intravenosa durante 30 min. Si hay parada cardíaca inminente, se administra en bolo y forma un complejo an-

ticuerpo-digoxina que se excreta rápidamente por la orina suprimiendo las arritmias en pocos minutos.

En intoxicación aguda se puede considerar el lavado gástrico dentro de la hora siguiente a la ingestión, el carbón activo reduce la absorción y el ciclo enterohepático de la digoxina. No resultan eficaces la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal.

Aplicaciones terapéuticas

Están indicados en el tratamiento prolongado de la *insuficiencia cardíaca crónica* y especialmente cuando la insuficiencia cardíaca se acompaña de fibrilación auricular. Constituyen un tratamiento de segunda línea debido a que no disminuyen la mortalidad ni actúan sobre la causa, ya que los fármacos de primera línea son los diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y bloqueadores β . La digoxina, que durante mucho tiempo fue la base del tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, ha pasado a tener un papel secundario, y se añade al tratamiento estándar cuando éste no es suficiente para el control de los síntomas, pues ayuda a conseguir mejor calidad de vida (mejora la tolerancia al ejercicio).

Otra indicación son las *arritmias cardíacas*, cuyo principal beneficio es la reducción del ritmo ventricular.

Dosificación

Las dosis deben establecerse de forma individual en función de los siguientes aspectos: edad, peso corporal, función renal, equilibrio electrolítico, función tiroidea y naturaleza de la cardiopatía. Se dispone de pautas que sirven de referencia para iniciar los tratamientos, pero el ajuste de dosis es individualizado.

Las presentaciones comercializadas son comprimidos de 0,25 mg y ampollas de 0,25 mg en 1 ml. Los tratamientos se instauran en dos fases: una primera fase llamada pauta de digitalización o *dosis de carga*, que puede ser de administración rápida o lenta, según la urgencia del tratamiento y el estado clínico del paciente, y sirve para calcular la *dosis de mantenimiento*, segunda fase del tratamiento.

Dosis de carga

Administración rápida oral. Cuando se requiere una digitalización rápida se administran de 750 μg (3 comprimidos) a 1.500 μg (6 comprimidos) en una dosis única. En pacientes ancianos se debe hacer de forma gradual y con dosis menores, la dosis de carga se divide a lo largo de 24 h en cuatro tomas cada 6 h (la primera toma debe ser la mitad de la dosis de carga).

Administración lenta oral. Se administrará una dosis de 250-750 μg diarios repartidos en una o dos dosis durante 1 semana, período en que se debe observar una respuesta clínica y calcular la dosis de mantenimiento.

Urgencias. Se puede administrar inicialmente por vía intravenosa directa, en al menos 5 min, iniciando su acción a los 10 min. Se administrará sin diluir o diluida en suero salino fisiológico o glucosado al 5% en 4 veces su volumen.

Dosis de mantenimiento

Las dosis de mantenimiento se calculan en función de la dosis de carga y el porcentaje de pérdida diaria. En la práctica usual suelen administrarse por vía oral 1-2 comprimidos al día (125-250 $\mu\text{g}/\text{día}$), y no se utilizan la vía intramuscular, debido a que resulta dolorosa y puede producir afectación tisular, ni la vía subcutánea, ya que produce irritación local intensa.

La dosificación en niños es más compleja debido a cambios en la farmacocinética con mayores volúmenes de distribución, unión a proteínas plasmáticas ligeramente menor y velocidades de eliminación mayor. Tienen una mayor tolerancia a la digoxina y la dosis en mg de digoxina por kg de peso es mayor que en adultos.

Interacciones farmacológicas

Las interacciones se pueden dar a nivel farmacocinético, con fármacos que modifiquen o alteren la absorción, metabolismo o eliminación de los digitálicos. El resultado puede ser un aumento de las concentraciones plasmáticas favoreciendo su acción y/o toxicidad, o una disminución de las concentraciones que pueden llegar a ser subterapéuticas.

Además, interaccionan de forma indirecta todos los medicamentos que provoquen alteraciones electrolíticas, viéndose aumentada la sensibilidad a los digitálicos en situaciones de hipopotasemia, hipomagnesemia, hipercalcemia, hipoxemia y acidosis metabólica o respiratoria. Así, los diuréticos tiazídicos y de asa, los corticosteroides, los betaagonistas (salbutamol), algunos antifúngicos (anfotericina B) y la diálisis, provocan hipopotasemia, aumentando así el riesgo de toxicidad de la digoxina. La hipercalcemia también puede incrementar la toxicidad, por lo que debe evitarse la administración de sales cálcicas.

Por otra parte, los fármacos que tienen actividad similar sobre el miocardio pueden interaccionar por adición del efecto farmacológico, provocando bradicardia, como es el caso de los bloqueadores β y los antiarrítmicos.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

Antes de administrar un glucósido cardíaco:

- Leer detenidamente el principio activo y/o el nombre comercial, ya que tienen nombres similares pero se diferencian mucho en potencia y dosificación.
- Tomar el pulso del paciente observando la frecuencia, el ritmo y la amplitud. Una frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos por minuto en adultos o 70 en niños es criterio para no administrar el digitálico y avisar al médico.
- Enseñar al paciente a tomar el digitálico a la misma hora cada día para evitar olvido de dosis. Informar de que tomar una dosis adicional tiene más riesgo que suprimir una dosis.

Durante el tratamiento:

- Para ajustar el tratamiento según las concentraciones plasmáticas hay que asegurarse de que la muestra se ha tomado después de transcurridos, al menos, 7 días con la misma dosis.
- El control de las concentraciones plasmáticas se realizará de una a dos veces al año para controlar que se mantengan dentro del rango terapéutico. Además, se debe determinar siempre que haya un cambio de dosis, si se introduce tratamiento con algún fármaco que pueda interaccionar, si se sospechan cambios en la función renal y siempre que se sospeche toxicidad. Las muestras de sangre deben extraerse al menos 6-8 h después de la última dosis.
- Controlar más estrechamente a niños, ancianos y pacientes con insuficiencia renal.
- Una dosis de digitálico que antes se toleraba puede producir toxicidad si las condiciones clínicas del paciente cambian (hipopotasemia, hipomagnesemia, hipercalcemia, hipoxia debida a problemas pulmonares). Hay que informar al médico de cualquier cambio que haya en el equilibrio de fluidos.
- No cambiar de marca comercial para evitar eventuales diferencias en biodisponibilidad.
- En caso de que el paciente precise restricciones dietéticas (de peso y sal) colaborar con el médico, dietista, paciente y familiares en su control y seguimiento.

Durante una intoxicación:

- Conocer los primeros síntomas que aparecen: gastrointestinales en adultos y cardíacos en niños.
- Las intoxicaciones por glucósidos cardíacos dan lugar a arritmias de cualquier tipo, sólo con medir el pulso se pueden apreciar trastornos del ritmo, una frecuencia inferior a 65 latidos por minuto puede deberse a toxicidad por digoxina, por lo que hay que suspender la administración y confirmarse con un electrocardiograma.
- La acción y la toxicidad de los digitálicos están relacionadas con las concentraciones séricas de potasio, por lo que habrá que prestar atención a estos valores, sobre todo si el paciente recibe tratamiento simultáneo con diuréticos.
- Los glucósidos digitálicos se acumulan. Se debe avisar de inmediato al médico ante signos de toxicidad.
- Dado que los pacientes con insuficiencia cardíaca lo son de forma crónica, la valoración por parte del personal de enfermería estará dirigida a la búsqueda de signos y síntomas que señalen reagudización y agravamiento, así como al seguimiento del cumplimiento correcto del tratamiento.

Vías de administración:

- La digoxina se administra lentamente en inyección intravenosa directa, como mínimo en 5 min. Se debe diluir previamente la dosis en 4-10 ml de suero salino fisiológico, glucosado al 5% o en agua para inyección.
- La vía intramuscular se reserva sólo si no es posible la vía oral o intravenosa mediante inyección profunda y realizando masajes en la zona.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Aronow WS. Prevalence of appropriate and inappropriate indications for use of digoxin in older patients at the time of admission to a nursing home. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44:588-90.
- Castellanos A, del Castillo JC, Lobos JM. Abordaje de la insuficiencia cardíaca. *Avances en cardiología.* El Médico; 2004.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España (ed.). *Catálogo de especialidades farmacéuticas.* Madrid; 2006.
- Doig JC. Drug-induced cardiac arrhythmias: incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 1997;17:265-75.
- Domingo MM, Mena A, Zamora S. Insuficiencia cardíaca. *AMF.* 2006;2:74-86.
- Enfermería en Atención Especializada, Vol. 2, Cap. 8. Valoración de Enfermería en pacientes con problemas cardiocirculatorios. *Cuidado de Enfermería en los mismos. Procedimientos y técnicas más usuales.* Fundación para el desarrollo de Enfermería (FUDEN); 1999. p. 291-355.
- Flórez J. Farmacología de la insuficiencia cardíaca. Glucósidos digitálicos y otros inotrópicos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología Humana.* 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2004. p. 637-53.
- Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la Terapéutica.* 10.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2003.
- Ide B, Drew BJ. The many rhythms of digitalis toxicity. *Prog Cardiovasc Nurse.* 1998;13:41.
- Litter M. *Farmacología experimental y clínica.* 8.ª ed. Buenos Aires: El Ateneo; 1991.

Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. 3.ª ed. Madrid: Hospital Universitario 12 de Octubre; 1994.
Sweetman SC. Martindale: the complete drug reference. 33.ª ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2003.

Vilaseca J, Espinás J. Guía terapéutica en Atención Primaria basada en la evidencia, 2.ª ed. Barcelona: SEMFYC Ediciones; 2004.
Villa Luis F. Guía de terapia farmacológica. Medimecum. 11.ª ed. Madrid: Adis Internacional; 2006.



CASOS CLÍNICOS

55. Paciente de 70 años en tratamiento con digoxina (0,25 mg/día) por fibrilación auricular. Debido a que presenta angina, se le asocia un bloqueador β (propranolol). Cuarenta y ocho horas más tarde presenta un episodio sincopal en su casa, e ingresa en el servicio de urgencias. En el electrocardiograma se aprecia bloqueo auriculoventricular completo, con frecuencia de 30 latidos por minuto. ¿Cuál puede ser la causa probable del síncope y qué actitud se debe seguir?
56. Varón de 80 años con antecedentes personales de diabetes mellitus en tratamiento con antidiabéticos orales e hipertensión arterial en tratamiento con enalapril (10 mg/día). Varios meses antes su médico le diagnosticó «arritmia cardíaca por fibrilación auricular» e indicó tratamiento con digoxina (0,25 mg/día). Acude al servicio de urgencias refiriendo disnea y palpitaciones. En el electrocardiograma se aprecian rachas autolimitadas de taquicardia de la unión auriculoventricular y extrasístoles ventriculares frecuentes. Tiene concentraciones de digoxina en sangre de 1 ng/ml, y las concentraciones séricas de creatinina son de 1,5 mg/dl. ¿Cuál es la causa probable de la arritmia y qué actitud se debe tomar?
57. Mujer de 75 años sin antecedentes hasta hace 1 año. En la exploración habitual se le diagnostica fibrilación auricular y su médico le indicó tratamiento con digoxina (0,25 mg/día). Desde 3 días antes de su ingreso la paciente presenta un cuadro viral con fiebre, deposiciones diarreicas y vómitos importantes. Sólo había tomado líquidos. En los últimos días la paciente no ha tomado los comprimidos de digoxina debido a los vómitos. Acude al servicio de urgencias con sensación de disnea y palpitaciones. En el electrocardiograma se aprecian arritmias cardíacas por fibrilación auricular con una frecuencia ventricular media de 155 latidos por minuto. ¿Cuál sería la actitud a seguir y el posible tratamiento?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

139. **En un control sistemático de constantes vitales detecta que un paciente tratado con digoxina presenta una frecuencia cardíaca < 60 latidos por minuto. ¿Qué debo hacer?:**
- Administrar lo antes posible la dosis de digoxina prescrita.
 - No darle importancia porque es el efecto que se desea conseguir.
 - Obtener una muestra de sangre para determinar digoxinemia y administrar la dosis correspondiente de digoxina.
 - Interrumpir el tratamiento y comunicarlo al médico responsable.
 - Preparar una perfusión de cloruro sódico (ClNa) como antídoto.
140. **¿Cuáles son los síntomas clínicos de una intoxicación digitalica?:**
- Náuseas y vómitos.
 - Arritmias.
 - Alteraciones visuales y de la percepción de colores.
 - Anorexia y alucinaciones.
 - Todas las opciones anteriores son correctas.
141. **La acción y la toxicidad de la digital está relacionada con las concentraciones séricas de:**
- Sodio.
 - Potasio.
 - Calcio.
 - Magnesio.
 - Las opciones b), c) y d) son correctas.

142. La digoxina:

- a) Tiene un margen de seguridad o índice terapéutico bajo, por lo que deben controlarse con regularidad las concentraciones plasmáticas (digoxinemia).
- b) Sólo presenta toxicidad con dosis muy elevadas y es entonces cuando se habla de digoxinemia.
- c) Tiene un margen de seguridad bajo, pero no pueden hacerse determinaciones plasmáticas.
- d) Es un fármaco de primera línea en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.
- e) Presenta efectos secundarios que no dependen de la concentración.

143. Cuando se dice que un paciente está «digitalizado», significa que:

- a) Está intoxicado por digital.
- b) Está en tratamiento farmacológico con digital.
- c) Es sinónimo de digoxinemia.
- d) No es necesario monitorizar sus concentraciones plasmáticas.
- e) Este término no existe.

144. La digoxina se administra por vía:

- a) Subcutánea.
- b) Intravenosa directa.
- c) Intravenosa en perfusión continua.
- d) Intramuscular.
- e) Intrarraquídea.

ANTIARRÍTMICOS

G. Callejón Callejón y J. Merino Alonso

OBJETIVOS

- Conocer la denominación de las diferentes arritmias, su fundamento y tratamiento.
- Identificar los diferentes antiarrítmicos atendiendo a su mecanismo de acción.
- Describir las indicaciones terapéuticas de los antiarrítmicos.
- Aprender la importancia que tiene la monitorización del tratamiento antiarrítmico según la naturaleza y gravedad de la arritmia, así como la existencia o ausencia de enfermedad cardíaca subyacente.
- Reconocer los efectos adversos más frecuentes de estos fármacos y las interacciones farmacológicas más relevantes.

INTRODUCCIÓN

La función primaria del corazón es bombear sangre al resto del organismo, lo cual depende de una continua actividad eléctrica bien coordinada dentro del músculo cardíaco. El movimiento de iones a través de la membrana celular genera un potencial de acción iniciándose una contracción cardíaca. El ritmo cardíaco normal (sinusal) se origina de forma espontánea en el nódulo sinoauricular, distribuyéndose por las aurículas y ventrículos a través del haz de His y las fibras de Purkinje.

Las arritmias cardíacas son alteraciones de la formación y/o conducción del impulso eléctrico que despolariza las células miocárdicas (tablas 25-1 y 25-2). Sus causas pueden ser diversas: alteraciones estructurales del miocardio, efectos cardíacos de enfermedades sistémicas, fármacos y/o trastornos electrolíticos. Sin embargo, existen ciertas circunstancias fisiológicas que llevan asociadas alteraciones de la frecuencia cardíaca, como la práctica de ejercicio o el consumo de bebidas estimulantes, por lo que la presencia de una arritmia no es sinónimo de enfermedad.

Los síntomas pueden oscilar desde algo más que anomalías sintomáticas del electrocardiograma (ECG) hasta episodios graves y potencialmente mortales. Los trastornos del ritmo nunca deben considerarse como fenómenos aislados, sino que se deben valorar dentro del contexto clínico en el que se producen.

El tratamiento consiste en suprimir y controlar la arritmia con el fin de mejorar la función cardiovascular, el pronóstico de vida y evitar muerte súbita. En la actualidad, además del tratamiento farmacológico, la terapia antiarrítmica también puede realizarse mediante otras opciones terapéuticas, como la implantación de marcapasos, cardioversión, desfibrilación, ablación mediante catéter o cirugía.

CLASIFICACIÓN

Constituyen un grupo muy heterogéneo en sus características químicas y farmacológicas. En general, se caracterizan por suprimir las alteraciones del ritmo cardíaco. Se han empleado varias clasificaciones de los antiarrítmicos.

TABLA 25-1. Denominación y clasificación de las arritmias

Lugar de origen	Supraventricular Ventricular	Encima haz de His Debajo haz de His
Frecuencia	Taquicardia (ritmo rápido) Bradicardia (ritmo lento)	Más de 100 latidos/min Menos de 60 latidos/min
Según anchura QRS y forma	Fino Ancho Monomorfos Polimorfos	Arritmia supraventricular Arritmia supraventricular y ventricular Todos los QRS son de igual forma QRS de diferente forma en cada latido
Forma de presentarse	Paroxística No paroxística	Comienzo brusco y bien definido Comienzo solapado. Son graduales
Por el contexto clínico	Esporádica Recurrente	Desaparece al corregirse la causa (extracardiaca) Causa física cardiaca (ejemplo: prolapso mitral)
Pronóstico	Benigna Maligna	No riesgo de muerte. Riesgo muerte por paro eléctrico o fibrilación ventricular
Hemodinámica	Estable Inestable	Buena tolerancia clínica Mala tolerancia con hipotensión
Duración	No sostenidas Sostenidas	Menos de 30 s Más de 30 s

micos, si bien la más extendida es la propuesta por Vaughan Williams, basada en los efectos electrofisiológicos *in vitro* de los fármacos sobre las células del miocardio y el potencial de acción implicado en la contracción del músculo cardíaco. Así, nos encontramos con cuatro clases de fármacos (tabla 25-3).

Esta clasificación presenta numerosas limitaciones, ya que los fármacos suelen presentar varias acciones, ciertos fármacos no están incluidos (digitálicos, adenosina y magnesio) y algunos metabolitos ejercen acciones diferentes a las del fármaco de procedencia. Por tanto, no se puede aplicar directamente a la selección del antiarrítmico más adecuado para cada situación clínica.

Existe otro método clínico, también útil, por el que los fármacos se clasifican en función de los tejidos sobre los que actúan, aunque es menos conocido (tabla 25-4).

Clase I

Clase IA

Quinidina

Mecanismo de acción. Bloquea el canal del sodio dependiente del voltaje y presenta propiedades anticolinérgicas y bloqueadoras alfaadrenérgicas.

Acciones farmacológicas. Disminuye la contractibilidad cardíaca y velocidad de conducción ensanchando el complejo QRS del ECG. Deprime directamente el automatismo del nodo SA y haz de Purkinje. Sin embargo, por sus propiedades anticolinérgicas y bloqueadoras α , a nivel

vascular produce vasodilatación e hipotensión, lo que contrarresta su acción depresora cardíaca, de gran importancia en presencia de función ventricular anormal.

Farmacocinética. Es una base débil que posee una buena absorción oral y se presenta en forma de sulfato o gluconato; no se administra por vía intramuscular por la irritación que ocasiona. No atraviesa la barrera hematoencefálica y su eliminación disminuye en insuficiencia hepática, cardíaca y renal. Se recomienda monitorizar las dosis tanto por ECG como por parámetros analíticos.

Efectos adversos. Son importantes y obligan a la suspensión del tratamiento en un 30%. Destacan: *alteraciones cardiovasculares* (hipotensión grave, aparición de efectos arritmógenos —torsades de pointes—, trombocitopenia y lupus, infrecuentes pero graves); *reacciones idiosincráticas*, *diarreas*, *náuseas*, *vómitos* y *cinconismo* (efectos anticolinérgicos tales como sequedad de boca o estreñimiento).

Interacciones farmacológicas. Aumenta las concentraciones de digoxina, por lo que es necesario disminuir la dosis de ésta, y potencia el efecto de los anticoagulantes orales. El propranolol y el verapamilo aumentan las concentraciones de quinidina por interferencia en su metabolismo, y los antidepresivos tricíclicos potencian las acciones anticolinérgicas. La hipopotasemia antagoniza sus efectos.

Aplicaciones terapéuticas. Es un antiarrítmico de amplio espectro (arritmias auriculares, ventriculares y síndrome de Wolf-Parkinson-White).

Cuidados de enfermería. Es importante monitorizar el complejo QRS del ECG para establecer diferencias de

TABLA 25-2. Clasificación y características de las principales arritmias

Arritmia	Frecuencia (latidos/min)	Tratamiento y observaciones
Supraventriculares		
Taquicardia sinusal	100-180	La causa subyacente (hipovolemia, estrés, etc.).
Bradicardia sinusal	< 60	Normal en deportistas y durante el sueño. Si no responde, atropina más marcapaso
Taquicardia auricular automática (foco ectópico)	120-250	La causa subyacente (p. ej., EPOC)
Taquicardia supraventricular por reentrada auriculoventricular (intranodal o vía accesoria)	170-250	Agudo: maniobras vagales, adenosina, verapamilo o diltiazem intravenoso, procainamida o propafenona Crónico: ablación o bloqueadores β , diltiazem, verapamilo, clases IA o IC
Flúter auricular	240-340	Agudo: cardioversión eléctrica o farmacológica (bloqueadores auriculoventriculares), clases IA, IC o III
Fibrilación auricular	400-700	La más frecuente. Bloqueadores del nodo auriculoventricular y anticoagulación oral durante 3 semanas y hospitalización para cardioversión eléctrica o farmacológica
Taquicardia de la unión (taquicardia nodal automática)	< 130	La causa subyacente
Ventriculares		
Fibrilación ventricular	130-200	Mortal. Si IAM previo: DAI y amiodarona o sotalol
Trastornos de la conducción		
Ritmos de la unión auriculoventricular	40-60	
Bloqueos auriculoventriculares		Primer grado: todos los estímulos atraviesan la unión pero retrasados con PR > 0,20 s Segundo grado: algunos estímulos pasan y otros no (tipos 1 y 2) Tercer grado: ningún estímulo se conduce al ventrículo

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IAM: infarto agudo de miocardio; DAI: desfibrilador automático; PR: período refractario.

estado entre efectos terapéuticos y tóxicos (QRS ensanchados > 25% e intervalo QT > 0,55 s). Los alimentos pueden retrasar su absorción oral, aunque el fármaco se debe administrar con alimentos para minimizar la irritación gastrointestinal. Deberá realizarse con frecuencia un control hematológico en pacientes con mielodipresión. Durante las primeras semanas de tratamiento se deben observar los posibles síntomas de reacciones de hipersensibilidad que pudieran aparecer (púrpura, asma, colapso vascular). Se debe tener en cuenta que, aunque muy poco frecuente, después de una dosis puede aparecer cinchonismo con cefaleas, náuseas, vértigo, tinnitus, fiebre, aturdimiento y visión borrosa.

Procainamida

Derivado del anestésico local procaína, similar a la quinidina, pero que presenta menor acción anticolinérgica.

También presenta propiedades bloqueadoras ganglionares y vasodilatadoras directas responsables de la hipotensión cuando se administra por vía intravenosa.

Cuidados de enfermería. Se puede administrar por vía parenteral, tanto intramuscular como intravenosa directa y perfusión intermitente-continua. La vía intravenosa directa se debe reservar para los casos de urgencia y no deberá administrarse más de 100 mg/min. Por vía intravenosa intermitente hay que diluir la dosis en sueros compatibles como el fisiológico o glucosado al 5%. Se recomienda monitorizar la presión arterial, así como disponer de adrenalina por si se presentara hipotensión. Hay que tener precaución si se utilizan con depresores miocárdicos. La solución inyectable puede oscurecerse, lo que no indica pérdida de su actividad o mal estado. Por vía oral se recomienda administrar con alimentos para minimizar la irritación gastrointestinal, aunque la presencia de alimentos

TABLA 25-3. Clasificación de los antiarrítmicos (Vaughan Williams)

Clase I Bloquean los canales de sodio. Son estabilizadores de membrana	IA: retrasan la repolarización y alargan la duración del potencial de acción (quinidina, procainamida, disopiramida, ajmalina) IB: aceleran la repolarización y acortan la duración del potencial de acción (lidocaína, mexiletina, fenitoína, tocainida, aprindina) IC: Sin efectos sobre la repolarización y no modifican el potencial de acción (propafenona, flecainida, encainida)
Clase II Son los bloqueadores β . Disminuyen el automatismo y la contractibilidad	Propranolol, atenolol, celiprolol, metoprolol, bisoprolol, carvedilol, nadolol, timolol, esmolol
Clase III Bloquean el canal del K^+ . Prolongan la repolarización celular y el período refractario del miocardio; por tanto, la duración del potencial de acción	Amiodarona, sotalol, bretilio, dofetilida, ibutilida
Clase IV Son los antagonistas del calcio. Disminuyen la frecuencia sinusal y la contractibilidad	Verapamilo y diltiazem

TABLA 25-4. Clasificación de los antiarrítmicos según su utilidad clínica

Arritmia	Fármaco
Arritmias supraventriculares	Adenosina, digoxina, verapamilo, bloqueadores β
Arritmias supraventriculares y ventriculares	Amiodarona, disopiramida, flecainida, procainamida, quinidina
Arritmias ventriculares	Bretilio, lidocaína, mexiletina, moracizina, fenitoína, propafenona, tocainida

reduce la velocidad de absorción sin modificar la cantidad total absorbida. También hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes presenta valores elevados de anticuerpos antinucleares circulantes, dando lugar a lupus reversible con la suspensión del tratamiento. Hay que extremar las precauciones en pacientes que estén recibiendo tratamiento con aminoglucósidos, ya que se potencia el bloqueo neuromuscular.

Clase IB

Lidocaína

Acción farmacológica. Anestésico local tipo amida que incrementa el umbral de estimulación eléctrica del ventrículo durante la diástole, actuando directamente a nivel de las fibras de Purkinje y sin afectar el automatismo cardíaco. No altera la contractibilidad ni el período refractario absoluto.

Farmacocinética. No se administra por vía oral debido al gran efecto de primer paso hepático (65-70% se metaboliza), por lo que se consideran de elección la vía intravenosa y su acción inmediata (tabla 25-5).

Efectos adversos. Los más comunes son las *alteraciones neurológicas* (vértigos, mareos, cefaleas, nerviosismo y convulsiones) y *cardiovasculares* (hipotensión y bradicardia, llegando rara vez a parada cardíaca, aunque es el antiarrítmico que menos cardioversión produce). Menos frecuentes son: *depresión respiratoria* por administración rápida del fármaco, *visión borrosa* y *vómitos*.

Interacciones farmacológicas. Los bloqueadores β y la cimetidina (antihistamínico H_2) aumentan las concentraciones plasmáticas de lidocaína, y fenitoína las reduce.

Aplicaciones terapéuticas. Se consideran de elección en el tratamiento de las *taquicardias ventriculares graves hospitalarias* producidas durante manipulación cardíaca (catereterismo, cirugía, cardioversión, etc.) (v. cap. 62).

Cuidados de enfermería. Se puede administrar tanto por vía intravenosa como intramuscular. Es compatible con sueros fisiológico y glucosado al 5%. La infusión de lidocaína se hará bajo control ECG, debiéndose interrumpir cuando se restablezca el ritmo cardíaco o ante los primeros signos de toxicidad (prolongación del intervalo PR, ensanchamiento del QRS y agravamiento de la arritmia). Además, no debe durar más de 24 h y es recomendable administrarla con bombas de infusión. En madres en período de lactancia puede ser conveniente que no den de mamar inmediatamente después de la infusión. La aparición de reacciones adversas va a depender en gran medida del ritmo y la duración de la infusión, aumentando si es igual o superior a 5 mg/min (riesgo de convulsiones, pérdida de conocimiento y depresión respiratoria).

TABLA 25-5. Propiedades farmacocinéticas de algunos antiarrítmicos

Fármaco	BO (%)	Administración	Unión a PP (%)	Vd (l/kg)	MH (%)	t _{1/2} (h)	ER (%)
Quinidina	80-90	v.o., i.v.	80	2,7	90	4-10	10
Procainamida	80-90	v.o., i.v.	20	2	50	3,5-8 NAPA (6-100)	60
Disopiramida	75-85	v.o., i.v.	70	0,6	50	6-8	55
Lidocaína	30	i.v.	50	1	100	1-2	5
Mexiletina	90	v.o., i.v.	80	5,5	40-80	8-12	10
Aprindina	75	v.o., i.v.	95	4	—	30	70
Propafenona	5-30	v.o., i.v.	95	3,6	99	5	1
Flecainida	100	v.o.	37-48	4,9	75	13	40
Sotalol	90-100	v.o.	0	2	25	12	< 75
Amiodarona	25-65	v.o., i.v.	95	66	100	28-110 días	7

BO: biodisponibilidad oral; ER: excreción renal; NAPA: N-acetilprocainamida; MH: metabolismo hepático; PP: proteínas plasmáticas; t_{1/2}: semivida de eliminación; Vd: volumen de distribución.

Mexiletina

Cuidados de enfermería. Hay que evitar los medicamentos o dieta que puedan modificar el pH urinario, así como pacientes con convulsiones. Se recomienda que el paciente esté incorporado y se administre la dosis acompañada de al menos un vaso de agua para evitar riesgo de irritación o ulceración esofágica, así como la administración conjunta con un antiácido si fuese necesario. Es activo administrado por vía oral, a diferencia de la lidocaína, aunque tiene graves efectos secundarios.

Clase IC: propafenona

Anestésico local que bloquea los canales de Na⁺ y Ca²⁺ con actividad bloqueadora β. Inhibe la frecuencia sinusal, automatismo anómalo y conducción cardíaca auriculoventricular, presentando a su vez inotropismo negativo.

Farmacocinética. Véase la tabla 25-5.

Efectos adversos. Alteraciones digestivas (náuseas y sabor metálico), neurológicas y cardiovasculares, siendo estas últimas las más graves (depresión de la contractibilidad, hipotensión, bloqueos y propiedades proarrítmicas).

Interacciones farmacológicas. Con quinidina, antidepresivos tricíclicos y fluoxetina (antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina [ISRS]) inhiben la vía enzimática del paso de la propafenona a su metabolito activo, aumentando las concentraciones de propafenona con capacidad bloqueadora β y pudiendo dar lugar a insuficiencia cardíaca. Aumenta las concentraciones plasmáticas de anticoagulantes orales, digoxina y metoprolol.

Aplicaciones terapéuticas. Tratamiento de arritmias supraventriculares sin cardiopatía estructural y taquicardias asociadas al síndrome de Wolf-Parkinson-White.

Cuidados de enfermería. Al inicio del tratamiento con propafenona y a dosis altas se puede percibir un sabor amargo o sensación anestésica en la boca.

Clase II: bloqueadores β

Aplicaciones terapéuticas. Taquicardias sinusales y asociadas a un aumento del tono simpático (estrés, feocromocitoma, hipertiroidismo, etc.) (v. caps. 9, 27 y 62).

Clase III: amiodarona y sotalol

Amiodarona

Acciones farmacológicas. Tiene una farmacología compleja que se refleja tanto en la acción terapéutica como en sus efectos adversos. Producen bloqueo alfa y beta-adrenérgico, de ahí la vasodilatación y reducción del inotropismo negativo, además de prolongar la duración del potencial de acción y el período refractario.

Farmacocinética. Muy lipófilo y altamente efectivo, cuyo principal inconveniente es su toxicidad y efectos adversos, que aumentan la duración del tratamiento y la dosis. Posee una vida media muy larga, tarda semanas en eliminarse, y se detectan concentraciones clínicas hasta 1-3 meses después de suspender el tratamiento. Sus consecuencias son las siguientes: a) por vía oral necesita una dosis de carga y los efectos no son evidentes hasta pasadas varias semanas (uso en casos de mantenimiento, no en

casos agudos), *b*) si aparecen efectos adversos, tardan mucho tiempo en resolverse por suspensión de la medicación, y *c*) presenta como ventaja que ante el olvido de una dosis no lleva a recurrencias de la arritmia.

Efectos adversos. El primero en importancia es la *afectación pulmonar*, infrecuente, pero con una alta mortalidad (10-20%), se relaciona con la dosis, duración del tratamiento, edad y capacidad pulmonar previa. Ante una sospecha de afectación pulmonar debe suspenderse la administración del fármaco e instaurar un tratamiento esteroideo. La *afectación tiroidea* debe tenerse en cuenta, al igual que las *alteraciones dermatológicas* (fotosensibilidad), *gastrointestinales* (náuseas, vómitos, estreñimiento), *neurológicas* (temblor, ataxia, insomnio, etc.) y *cardíacas* (bradicardia y bloqueo auriculoventricular). La supresión del fármaco supone aproximadamente un 23% de los casos debido a las reacciones adversas no toleradas, a decisión del paciente o incumplimiento terapéutico (tabla 25-6).

Interacciones farmacológicas. Las más frecuentes son los fármacos que prolongan el intervalo QT (antiarrítmicos de las clases IA y III, antidepresivos, antihistamínicos, eritromicina, cotrimoxazol, ketoconazol, fenotiacidas y pentamidina). Aumenta las concentraciones de digoxina y potencia los efectos de los anticoagulantes orales.

Aplicaciones terapéuticas. Fármaco de último recurso en situaciones crónicas y de amplio espectro que se utiliza en cuadros refractarios a otros antiarrítmicos más manejables y tratamiento de *arritmias ventriculares sostenidas y supraventriculares*. También en el *control de fibrilación auricular en asociación con digoxina* y en *situaciones de disfunción sistólica ventricular izquierda*.

Cuidados de enfermería. Se administra tanto por vía intravenosa directa como en infusión intermitente. No se

puede administrar por vía intramuscular. Sólo es compatible con suero glucosado al 5%. Por vía intravenosa directa se diluye la dosis prescrita en 10-20 ml de suero glucosado al 5% y administrar en 2-3 min. Puede producir hipotensión, náuseas y sofocos. No administrar una segunda inyección intravenosa hasta transcurridos 15 min. Por vía intravenosa intermitente se administrará en un período de 20 min a 2 h. Evitar la extravasación pues es un producto irritante. Se advertirá a los pacientes de los efectos secundarios y contraindicaciones. No olvidar la hipersensibilidad al yodo y/o alteración de la función tiroidea. Ante cualquier sospecha de alteración tiroidea (aumento de peso o adelgazamiento, apatía, bradicardia, arritmia), hacer un estudio de los valores de hormonas tiroideas. Tener en cuenta las interacciones de este fármaco, ya que alteran las concentraciones plasmáticas de otros fármacos que pueden estar utilizándose en estas enfermedades, como fenitoína, digoxina y anticoagulantes orales, al igual que pruebas analíticas como el tiempo de protrombina. Recordar que los pacientes sometidos a tratamiento con amiodarona deben evitar exposiciones prolongadas a la luz directa solar por el riesgo de fotosensibilidad (coloración azul grisácea en zonas expuestas). La formulación intravenosa se suele utilizar en casos de urgencia, teniendo que hacer su seguimiento con monitorización con ECG.

Sotalol

Acciones farmacológicas. Bloqueador β no selectivo que bloquea la entrada de K^+ prolongando la duración

TABLA 25-6. Efectos adversos más comunes de la amiodarona

Órgano o sistema	Efecto
Neurológico	Temblor, atonía y disestesias
Gástrico	Náuseas, vómitos y estreñimiento
Tiroides	Hipertiroidismo o hipotiroidismo
Cardíaco	Bradicardia sintomática, bloqueo auriculoventricular de tercer grado
Piel	Fotosensibilidad; coloración azul grisácea de la piel
Pulmonar	Fibrosis pulmonar y alteración en la radiografía del tórax
Ojos	Alteraciones visuales: halos visuales
Hepático	Aumento de las transaminasas con valores tres veces superiores al normal

TABLA 25-7. Antiarrítmicos utilizados en diversas enfermedades

Arritmia	Fármaco
Taquicardia supraventricular paroxística	Adenosina, verapamilo, procainamida, digitálicos o propranolol
Fibrilación auricular y aleteo auricular	En fibrilación auricular aguda flecainida, propafenona o amiodarona, y en crónica digitálicos, bloqueadores β o antagonistas del calcio
Síndrome de Wolf-Parkinson-White	De elección procainimida y en profilaxis crónica antiarrítmicos de las clases IA o IC
Arritmia por digitálicos	Fenitoína o lidocaína y bloqueadores β (con precauciones)
Taquicardia ventricular	Lidocaína, procainamida, tosilato de bretilio intravenoso, sotalol o amiodarona
Fibrilación ventricular	Cardioversión eléctrica, lidocaína o procainamida

TABLA 25-8. Dosificación de algunos antiarrítmicos

Fármaco	Presentación	Dosificación y observaciones
Quinidina	Comprimidos (200-275 mg)	Como sulfato: 200-400 mg/8 h, máximo 3-4 g/día Como poligalacturonato: 275-825 mg Dosis de mantenimiento: 275 mg 2-3 veces/día
Procainamida	Comprimidos (250 mg) Ampollas (1 g)	Dosis única: 1 g y posteriormente 50 mg/kg/día/ 3-4 h Dosis de mantenimiento: 500 mg-1g/4-6 h Dosis i.m.: 500 mg seguido de 500 mg-1 g/1-6 h Dosis i.v. en casos de urgencia: 0,2-1 g en 1 ml/min
Disopiramida	Cápsulas (100 mg)	Dosis usual: 400-800 mg/día en 4 tomas
Lidocaína	Ampollas (1,2 y 5%)	Dosis choque: bolo i.v. de 1 mg/kg, seguido de perfusión a 2-4 mg/min
Mexiletina	Ampollas (250 mg) Cápsulas (200 mg)	100-250 mg i.v. lenta (5-10 min) seguido de una infusión de 250 mg durante 1 h y 250 mg durante 2 h. Después se adapta la infusión a 0,5-1 mg/min hasta que sea posible el tratamiento oral, que debe iniciarse antes de interrumpir la infusión Dosis de ataque: 400 mg y después 200 mg/2 h 3-4 veces/día Disolver las ampollas en suero fisiológico o glucosado al 5%
Aprindina	Cápsulas (50 mg)	Dosis de ataque: 150-200 mg/día Dosis de mantenimiento: 50-100 mg/día
Propafenona	Ampollas (70 mg) Comprimidos (300 mg)	Dosis usual: 1 mg/kg, máximo 2 mg/kg Dosis inicial la primera semana de 600-900 mg/día y dosis de mantenimiento de 300-600 mg/día en 2 tomas Dosis i.v. lenta (3-6 h o más excepcionalmente a razón de 0,5-1 mg/min). Usar suero glucosado al 5% o L al 5%, pero no suero fisiológico
Flecainida	Comprimidos (100 mg) Ampollas (10 mg)	Dosis única: 100 mg 2 veces/día, máximo 400 mg (sólo en individuos o en control rápido de arritmias). En ancianos 100 mg 2 veces/día. Bolo i.v.: 2 mg/kg en urgencias en 10 min y en taquicardias ventriculares en 30 min Infusión i.v.: 2 mg/kg en 10 min, la primera hora 1,5 mg/kg/h, la segunda hora y siguientes 0,1-0,25 mg/kg/h. Preceder paso v.o.
Sotalol	Comprimidos (160 mg)	Dosis inicial: 80 -240 mg 2 veces/día, máximo 320 mg/día. No se aconseja sobrepasar la dosis > 160-240 mg 2 veces/día por la aparición de proarritmia Dosis de mantenimiento: 40-80 mg/12 h
Amiodarona	Comprimidos (200 mg) Ampollas (150 mg), 3 ml	Dosis inicial: 200 mg/3 veces/día durante 15 días y dosis de mantenimiento de 200-400 mg/día durante 5 días/semana Dosis de carga para alcanzar niveles terapéuticos de 1.200-1.600 mg/día en 2-3 días (durante 7-14 días), para pasar a 800 mg/día durante 2-3 semanas y después dosis de mantenimiento Administración i.v. sólo en caso de urgencia 5 mg/kg Para estabilizar al paciente 300 mg/250 ml de suero glucosado isotónico a pasar en 8 h, y luego 600 mg/500 ml a pasar en 24 h

i.v.: vía intravenosa; L: lactato de Ringer; v.o.: vía oral.

del potencial de acción y el período refractario en todos los tejidos cardíacos. Deprime la frecuencia sinusal y no modifica la excitabilidad, además de apenas deprimir la contractibilidad miocárdica.

Farmacocinética. Véase la tabla 25-5.

Efectos adversos. Su principal problema es la *proarritmia*, por lo que se aconseja administrarlo en el ámbito hospitalario. Por su capacidad bloqueadora puede *agrar los síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva*.

Aplicaciones terapéuticas. Pacientes con *taquicardia ventricular sin contraindicaciones*, y en mucha menor medida como *preventivo de FA*, o si existe intolerancia a fármacos de clase I y amiodarona.

Cuidados de enfermería. Se debe administrar preferentemente 1 h antes de las comidas, ya que la presencia de alimentos reduce su biodisponibilidad. Hay que tomar precauciones en pacientes diabéticos, ya que puede enmascarar la taquicardia como síntoma de reacción hipoglucémica. No suspender bruscamente el tratamiento,

sino reducir la dosis de forma gradual con el fin de evitar la reagudización de los síntomas cardíacos.

Clase IV: antagonistas del calcio

Sólo el verapamilo y el diltiazem (v. cap. 27) poseen características antiarrítmicas.

Aplicaciones terapéuticas. El verapamilo se considera de elección en el tratamiento de las *arritmias supraventriculares por reentrada en el nodo auriculoventricular*.

Otros antiarrítmicos

Adenosina

Es un nucleósido púrico endógeno que disminuye la conducción del nodo auriculoventricular, interrumpiendo los circuitos de reentrada y restaurando el ritmo sinusal. Posee una acción muy corta con una vida media de 10 s. La dosis inicial es de 3 mg en bolo (preferible en catéter intravenoso central por la rapidez de acción), y si no cede, administrar hasta 12 mg en los 2 min siguientes. Como efectos adversos cabe destacar: *rubefacción, disnea, opresión torácica, náuseas y vómitos*. Precaución en asmáti-

cos. En cuanto a sus interacciones farmacológicas, el dipiridamol potencia su efecto y la teofilina lo inhibe. Está indicado en *taquicardia supraventricular paroxística* para reversión a ritmo sinusal y en el diagnóstico de *taquicardias supraventriculares con complejos anchos o estrechos*.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS ARRITMIAS: CRITERIOS DE SELECCIÓN

La elección del tratamiento cardíaco es compleja porque la etiología, los factores desencadenantes, las alteraciones electrofisiológicas, la gravedad y el pronóstico son variables. Se precisa una terapia individual considerando la situación clínica del paciente y las diferentes alternativas terapéuticas y farmacológicas. En situaciones graves es necesario recurrir a cardioversión y a la administración intravenosa de antiarrítmicos. La utilidad del tratamiento profiláctico o en pacientes asintomáticos es controvertida para algún tipo de arritmias, ya que los antiarrítmicos sólo ofrecen un aumento de reacciones adversas. La terapia combinada de fármacos puede ser útil, pero también puede crear riesgos debido a las interacciones (v. tablas 25-7 y 25-8).



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Explicarle al paciente los factores que condicionan la absorción oral de los fármacos y cómo mejorarla.
- El principal problema en la utilización de fármacos antiarrítmicos es que pueden originar y agravar más la arritmia cardíaca. Los efectos proarrítmicos aparecen a cualquier dosis. Recordar que cualquier antiarrítmico puede producirlo aunque los de clase IC son los que más lo producen, seguidos de la clase IA. La clase IB lo produce muy poco y los de la clase II no producen proarritmia, pero sí bradicardia.
- Recordar los ajustes de dosis en caso de insuficiencia metabólica, sobre todo la hepática y renal. Vigilar las concentraciones plasmáticas para aquellos fármacos que tengan un método estandarizado.
- La intoxicación con digitálicos es una situación en la cual se producen arritmias graves que determinan un tratamiento específico.
- Informar al paciente de los efectos secundarios que pueden ocasionarle los fármacos, tales como fotosensibilidad y efectos tiroideos con amiodarona, y la necesidad de ponerse en contacto con un profesional sanitario ante el menor síntoma.
- La administración de fármacos por vía intravenosa requiere vigilancia, tanto en su velocidad de administración como en el control electrocardiográfico, constantes vitales y analítico del paciente.
- Recordar que existen factores que por sí solos pueden llevar a una arritmia, tal como alteraciones hidroelectrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia), hipoxemia, fármacos que prolongan el intervalo QT (teofilina, digitálicos, cotrimoxazol, macrólidos, astemizol, terfenadina, cisaprida, antidepresivos tricíclicos, fenotiacidas, entre otros), causas físicas (mecánicas: catéteres), eléctricas (mal funcionamiento del marcapasos) y pacientes en situación de riesgo (con cardiopatías, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], tromboembolia pulmonar, hipertiroidismo), situaciones en que el personal de enfermería debe extremar las precauciones.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Almendral J, Marín E, Medina O, Peinado R, Pérez L, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en arritmias cardíacas. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:307-67.
- Consejo General del Colegio Oficial de Farmacéuticos. Catálogo del Medicamento. Madrid; 2006.
- Josephson ME, Zimetbaum P. Alteración del ritmo cardíaco. Taquiarritmias: disfunción del nódulo sinusal y alteración de la conducción AV. En: Braunwald E, Fauci A, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Principios de Medicina Interna. Harrison. 15.ª ed. esp. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2001. p. 1511-41.
- Kellen JC, Ettinger A, Todd L, Breznsnyak ML, Champion J, et al. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial: Implications for nursing practice. *Am J Crit Care*. 1996;5:19-25.
- Melchor S, Ortigosa J. Seguimiento del paciente con antiarrítmicos. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 1998;22:142-7.
- Moses SS Chow, White MC. Cardiac arrhythmias applied therapeutics: the clinical use of the drugs. 8.ª ed. Baltimore: LWW; 2005. p. 1-33.
- National Collaborating Centre from National Institute for Health and Clinical Excellence. Atrial fibrillation. The management of atrial fibrillation. NICE clinical guideline 36; 2006. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>
- Rodes DM. Antiarrhythmic drugs. En: de Topol EJ, Califf RM, Isner J, N Eric, Prystowsky MD, et al, editors. Textbook of cardiovascular medicine. 1.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. p. 1833-49.
- Schoenenberger JA, Poquet JE. Farmacoterapia cardiovascular. En: Fundación Española de Farmacia Hospitalaria. Farmacia hospitalaria. 3.ª ed. Madrid: SCM (Doyma); 2002. p. 805-39.
- Sweetman SC, Martindale W. Martindale: Guía completa de consulta farmacoterapéutica, 33.ª ed. esp. Madrid: Pharma Editores; 2003. p. 1061-295.
- Tamargo J, Valenzuela C. Fármacos antiarrítmicos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. Farmacología humana. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 675-95.



CASOS CLÍNICOS

58. Un paciente acude a su consulta con una presión arterial de 170/105 mmHg. Refiere haberse tomado la presión en varias ocasiones en el último mes y mantener valores parecidos. En el ECG aparece una taquicardia supraventricular paroxística, por lo que hay que tener precaución antes de administrar uno de los siguientes fármacos antihipertensivos: verapamilo, diltiazem, propranolol, sotalol o nifedipino. ¿A cuál de ellos se refiere y por qué?
59. Una mujer de 80 años en tratamiento con digoxina y furosemida por su insuficiencia cardíaca comienza con anorexia, náuseas y vómitos. En el ECG se aprecia un descenso del segmento ST de concavidad superior, acortamiento del intervalo QT y extrasístoles ventriculares. ¿Qué tratamiento de los siguientes no está justificado?: a) difenilhidantoína; b) marcapasos temporal en caso de bloqueo sintomático; c) aumentar la dosis de furosemida; d) añadir potasio, y e) suspender el digital durante 2-3 días.
60. Un paciente de 24 años es llevado a urgencias tras experimentar un síncope de breve duración, precedido de palpitaciones. Durante su examen clínico el paciente comienza nuevamente con palpitaciones y en el ECG se comprueba la existencia de ondas P anormales, una frecuencia cardíaca de 150 latidos/min, y complejos QRS normales y regulares. Existen signos de isquemia en el segmento ST. ¿Cuál es la primera actitud terapéutica ante este paciente?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

145. ¿Cuál de los siguientes antiarrítmicos no se incluye dentro de la clase I?
- Procainamida.
 - Quinidina.
 - Amiodarona.
 - Lidocaína.
 - Disopiramida.
146. ¿Cuál de los siguientes antiarrítmicos puede determinar más frecuentemente la aparición de anticuerpos antinucleares?:
- Propranolol.
 - Procainamida.
 - Lidocaína.
 - Mexiletina.
 - Amiodarona.

147. Uno de los siguientes fármacos carece de efectos antiarrítmicos:

- a) Procainamida.
- b) Amiodarona.
- c) Difenilhidantoína.
- d) Fentolamina.
- e) Propranolol.

148. Indique el tratamiento de elección para las extrasístoles ventriculares asociadas al infarto agudo de miocardio:

- a) Lidocaína.
- b) Propranolol.
- c) Digoxina.
- d) Atropina.
- e) No precisan tratamiento.

149. ¿Cuál de los siguientes fármacos no utilizaría usted en el tratamiento de la taquicardia paroxística supraventricular?:

- a) Quinidina.
- b) Digoxina en saturación rápida.
- c) Atropina.
- d) Maniobras vagales.
- e) Procainamida.

150. ¿Cuál de los siguientes efectos indeseables no corresponden a la amiodarona?:

- a) Fotosensibilidad.
- b) Depresión grave de la contractibilidad.
- c) Fibrosis pulmonar.
- d) Depósitos corneales.
- e) Disfunción tiroidea.

ANTIANGINOSOS

C. Fraile Clemente y M.A. Ocaña Gómez

OBJETIVOS

- Conocer los tres grupos de fármacos utilizados en el tratamiento de la angina de pecho.
- Identificar el tratamiento de las crisis anginosas y las vías de administración, y diferenciarlo del tratamiento profiláctico.
- Señalar las precauciones que hay que tomar a la hora de administrar fármacos antianginosos e identificar las reacciones adversas más frecuentes.
- Indicar los aspectos que hay que tener en cuenta en relación con la información al paciente y conocer los síntomas de aparición de cada tipo de angina.

INTRODUCCIÓN

El corazón tiene un trabajo intenso y continuo, por lo que el aporte de oxígeno al músculo cardíaco debe ser también continuo y además considerable. Cuando el aporte sanguíneo o caudal de sangre que llega al corazón es inferior al necesario se dice que existe insuficiencia coronaria. La causa en el 90% de los casos es el estrechamiento o la obstrucción de las arterias coronarias (aterosclerosis).

La manifestación de la insuficiencia coronaria o cardiopatía isquémica es la angina de pecho, que consiste en un dolor esternal y opresivo que se irradia al cuello, el brazo izquierdo y la mandíbula.

Según los factores que desencadenan la angina, se distinguen tres formas de angina de pecho:

1. Angina estable o de esfuerzo: por lo general se presenta al realizar un esfuerzo, con emociones fuertes y con el frío. El dolor se calma rápidamente con el reposo. Se llama estable porque las características clínicas no varían a lo largo del tiempo y se puede relacionar la frecuencia de los ataques con los esfuerzos. Los factores de riesgo que favorecen su aparición son: edad, obesidad, tabaquismo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y diabetes.
2. Angina inestable o de reposo: el dolor aparece de forma espontánea, no aparece con el esfuerzo sino en reposo y va empeorando de forma gradual durante días, puede llevar a infarto agudo de miocardio o mejorar de forma espontánea. Se denomina inestable porque su evolución es impredecible, se caracteriza por ser una angina creciente.
3. Angina variante o de Prinzmetal: es una variedad de la angina inestable, el dolor aparece durante el reposo o el sueño debido a un espasmo coronario (contracción de las arterias coronarias).

FÁRMACOS ANTIANGINOSOS

La angina de pecho es consecuencia de un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno del músculo cardíaco, cualquier sustancia que consiga aumentar la

oferta de oxígeno, disminuir el esfuerzo cardíaco o ambos al mismo tiempo se podrá emplear como antianginosa.

Los antianginosos no tienen actividad analgésica directa, pero al restablecer el equilibrio en el miocardio, suprimen el dolor.

La farmacología de la angina incluye tres grupos de fármacos: nitratos, bloqueadores betaadrenérgicos y antagonistas del calcio.

Los nitratos y los antagonistas del calcio son vasodilatadores. El vasodilatador ideal para la angina de pecho debería actuar específicamente sobre las arterias coronarias próximas a la zona isquémica, pues una vasodilatación generalizada provoca un «robo» de sangre por parte de las zonas sanas a la zona isquémica. Además, no debe aumentar el trabajo cardíaco y la energía consumida (demanda de oxígeno), es decir, no debe disminuir la eficacia mecánica del corazón (relación entre trabajo producido y energía consumida).

Los bloqueadores β actúan por disminución de la frecuencia cardíaca y la contractilidad (disminuyen el trabajo cardíaco y por tanto la demanda de oxígeno es menor).

NITRATOS Y NITRITOS

Son compuestos de origen sintético, orgánicos o inorgánicos, líquidos o sólidos. Entre ellos cabe señalar: *a*) nitritos: nitrito de amilo (orgánico, líquido volátil) y nitrito sódico (inorgánico). Ambos están indicados como antídotos coadyuvantes en intoxicación por cianuro, y no se utilizan como antianginosos, y *b*) nitratos orgánicos: nitroglicerina (líquido oleoso moderadamente volátil y explosivo), dinitrato de isosorbida y mononitrato de isosorbida (sólidos).

Mecanismo de acción

Los nitratos y nitritos tienen capacidad de liberar óxido nítrico (NO), que es el responsable de la acción, por lo que se denominan nitrovasodilatadores. El óxido nítrico es un relajante del músculo liso de los vasos, provoca vasodilatación y disminución de la resistencia periféri-

ca vascular, el resultado es un aumento del caudal sanguíneo (aumenta la oferta de oxígeno en el músculo cardíaco) y desaparece la anoxia.

También actúan sobre casi todas las fibras musculares lisas no vasculares del organismo: músculo liso bronquial, aparato gastrointestinal, vías biliares, uréteres y útero.

Farmacocinética

Las principales diferencias entre los principios activos son la rapidez de inicio y la duración de acción. Dentro del mismo fármaco también hay diferencias importantes de biodisponibilidad según la vía de administración. En la tabla 26-1 se resumen las propiedades farmacocinéticas.

Según la duración de acción distinguimos dos tipos de nitratos: *a*) nitratos de acción corta, como la nitroglicerina (líquido). Se llaman así porque la acción no dura más de 60 min. El inicio de acción, así como la biodisponibilidad dependerán de la vía de administración. La absorción por vía sublingual es muy rápida, aunque la biodisponibilidad es de sólo el 30-40% debido al fenómeno de primer paso hepático. Por vía oral la biodisponibilidad es aún menor, pues al fenómeno de primer paso se une una absorción muy deficiente, y por vía tópica la absorción es lenta y prolongada, aunque completa porque no pasa por el hígado, y posee una biodisponibilidad del 75-90%, y *b*) nitratos de acción prolongada, como dinitrato y mononitrato de isosorbida. Son sólidos poco solubles, se administran por vía oral y se absorben lentamente en el tracto gastrointestinal. Por vía sublingual (sólo el dinitrato) se absorbe de forma rápida.

La rapidez de inicio de acción, así como su duración en las distintas presentaciones determinarán la indicación en tratamiento de crisis de angina o profilaxis de nuevos ataques (tabla 26-2).

Aplicaciones terapéuticas

La nitroglicerina sublingual (comprimidos o aerosol) es el fármaco de elección en el ataque anginoso agudo. El inicio de acción ocurre en 1-2 min tras la administración de 0,4-0,8 mg (1-2 comprimidos o pulsaciones). Si

TABLA 26-1. Propiedades farmacocinéticas de los nitratos orgánicos

Principio activo	Vía de administración	Biodisponibilidad (%)	Inicio de acción (min)	Acción máxima (min)	Duración de la acción
Nitroglicerina	Sublingual	30-40	1-3	4-8	30-60 min
	Oral retardada	1-20	20-45	45-120	2-6 h
	Transdérmica (parches)	75-90	30-60	60-180	24 h
	Intravenosa	100	< 1		3-5 min
Dinitrato de isosorbida	Sublingual	30-60	2-5	15-60	45-120 min
	Oral	20-25	15-45	45-120	2-6 h
Mononitrato de isosorbida	Oral	90-100	15-45	60-120	4-10 h
	Oral retardada	90-100	60-90	180-240	10-14 h

TABLA 26-2. Nitratos orgánicos. Presentaciones e indicaciones

Principio activo	Presentación	Vía de administración	Dosis	Indicación
Nitroglicerina	Comprimidos (0,4 y 0,8 mg)	Sublingual	A demanda cada 5 min Máximo: 3 comprimidos	Crisis aguda de angina estable
	Aerosol (400 µg/puls)	Inhalado	A demanda cada 5 min Máximo: 3 pulsaciones	Crisis aguda de angina estable
	Ampollas (50 mg/10 ml y 5 mg/5 ml)	Infusión i.v.: diluir 50 mg en 500 ml SG 5%. Utilizar cristal, no PVC	Inicio: 5-10 µg/min e ir aumentando	Angina inestable
	Parches (5, 10 y 15 mg)	Tópico	1 vez al día	Angina crónica estable
Dinitrato de isosorbida	Comprimidos (5 mg)	Sublingual	1 comprimido	Crisis de angina
	Comprimidos retard (20 y 60 mg)	Oral	20-120 mg/12h 40-80 mg/8h	Angina crónica estable Angina vasoespástica
Mononitrato de isosorbida	Comprimidos (20 y 40 mg)	Oral	20-40 mg/12h	Angina crónica estable Angina vasoespástica
	Comprimidos retard (20, 40 y 60 mg)	Oral	40-120 mg/24h	Angina crónica estable Angina vasoespástica

i.v.: vía intravenosa; SG 5%: suero glucosado al 5%.

los síntomas no mejoran se puede administrar otra dosis cada 5 min, hasta un máximo de tres; si no hay mejoría, el paciente debe acudir urgentemente a un centro hospitalario, puesto que esta situación tal vez indique infarto de miocardio o puede tener otra causa.

Inmediatamente antes de un esfuerzo no evitable o tensión emocional que pueda desencadenar un ataque de angina, también se administra nitroglicerina sublingual.

Los nitratos de acción prolongada por vía oral o las formas tópicas de nitroglicerina se reservan para la profilaxis a largo plazo.

La nitroglicerina intravenosa se emplea en caso de dolor persistente asociado a isquemia miocárdica que no cede con nitratos sublinguales o insuficiencia cardíaca izquierda. En pacientes susceptibles puede ocasionar episodio de bradicardia-hipotensión, que suele responder a la atropina e infusión de líquidos.

Tolerancia a los nitratos

Los nitratos orgánicos pueden perder sus efectos antianginosos y antiisquémicos en algunos pacientes. Esta tolerancia se presenta generalmente en pacientes con terapia continua y en mayor grado con las formas retardadas o los parches de liberación continua; aparece en 24 h y desaparece con un período libre de tratamiento (8-12 h). Existe tolerancia cruzada con las sustancias del grupo y no se conoce bien el mecanismo por el cual se desarrolla. Para minimizar la aparición de tolerancia se mantiene al paciente sin nitratos durante intervalos de tiempo (con el riesgo de que se produzca isquemia); en el caso de los parches se retiran durante 12-14 h, habitualmente por la noche.

Toxicidad

Los efectos adversos son consecuencia de la vasodilatación: *náuseas y vómitos* (vía oral), *cefaleas* (síntoma fugaz con los de acción corta), *aumento de la presión intraocular, palidez, sudor frío, debilidad muscular* y a veces *pérdida de conocimiento* (síncope). Dosis muy altas ocasionan *hipotensión*.

No se pueden administrar con alcohol porque la vasodilatación de ambos puede provocar hipotensión arterial intensa.

Todos los nitratos pueden producir *erupciones cutáneas* y *dermatitis de contacto*, especialmente con las formas transdérmicas, por lo que hay que ir cambiando el punto de aplicación.

La nitroglicerina sublingual produce una *sensación de quemazón en la boca*.

En caso de intoxicación grave puede aparecer *metahemoglobinemia* por la acción oxidante del nitrito sobre la hemoglobina, y el tratamiento consiste en administrar oxígeno y azul de metileno por vía intravenosa.

BLOQUEADORES β

Los bloqueadores β son antagonistas competitivos por el receptor betaadrenérgico y se utilizan en distintas alteraciones cardiovasculares: hipertensión, angina de pecho, arritmias cardíacas, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca. Sólo nos vamos a referir a las propiedades como antianginosos, ya que su farmacología general se estudia en otros capítulos (v. caps. 9, 18 y 27).

La acción antianginosa es consecuencia del efecto inotrópico negativo (reducción de la frecuencia cardíaca)

y disminución de la contractilidad, y el resultado es una reducción del trabajo cardíaco y de la demanda de oxígeno.

Aumentan la tolerancia al ejercicio y reducen la frecuencia de los ataques. La eficacia de los principios activos del grupo es similar.

No son útiles en la angina de reposo ni en la angina vasoespástica, ya que pueden incluso agravar el cuadro anginoso.

Son eficaces en el tratamiento preventivo a largo plazo de la angina de esfuerzo, disminuyen el consumo diario de nitroglicerina y la incidencia de arritmias. La administración repetida no genera tolerancia. No se debe suspender de forma brusca la administración de bloqueadores β en pacientes con insuficiencia coronaria grave, pues puede haber una respuesta de abstinencia con dolor anginoso, infarto de miocardio o muerte súbita.

Entre los efectos secundarios de los bloqueadores β se encuentra la *impotencia, bradicardia, bloqueo auriculoventricular, depresión, fatiga, hipoglucemia y broncoconstricción* (están contraindicados en pacientes con broncoespasmos).

ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Actúan sobre el músculo liso vascular provocando vasodilatación coronaria y disminución de la resistencia periférica por dilatación arterial. Disminuyen la frecuencia cardíaca (no todos) y la demanda de oxígeno.

Se utilizan fundamentalmente en el tratamiento de la angina de pecho y la hipertensión; algunos también se utilizan en casos de arritmias cardíacas (actividad inotrópica negativa).

Su farmacología general se expone en otra parte de esta obra (v. cap. 27), por eso nos vamos a referir únicamente a su aplicación como antianginosos.

Se emplean como tales el nifedipino, nicardipino, amlodipino, felodipino, nisoldipino, verapamilo y diltiazem, con diferencias de actividad entre ellos: *a)* dihidropiridinas (nifedipino, nicardipino, amlodipino, felodipino, nisoldipino): tienen efecto vasodilatador coronario y periférico, sin actividad sobre la conducción cardíaca y sin actividad inotrópica negativa; se utilizan en hipertensión y profilaxis de angina de pecho, sobre todo cuando hay elemento vasoespástico (angina de Prinzmetal); *b)* diltiazem: tiene propiedades vasodilatadoras menos marcadas que el nifedipino, actividad inotrópica negativa limitada, y se utiliza en hipertensión y profilaxis de angina de pecho, y *c)* verapamilo: tiene efecto vasodilatador y actividad inotrópica negativa, se utiliza como antiarrítmico y antianginoso.

Como antianginosos se pueden asociar a nitratos o bloqueadores β en casos refractarios a la monoterapia.

Hay que reducir la dosis de forma gradual en pacientes con angina de pecho grave, pues la supresión brusca puede desencadenar una crisis anginosa como efecto rebote.

OTROS ANTIANGINOSOS: MOLSIDOMINA

Es un profármaco que al metabolizarse da óxido nítrico, actúa como nitrovasodilatador y se utiliza en profilaxis

a largo plazo de angina de esfuerzo asociado a bloqueadores β . Se administra por vía oral o intravenosa, y se metaboliza en el hígado.

Las reacciones adversas son consecuencia de la vasodilatación: cefaleas, hipotensión ortostática, anorexia, náuseas y vómitos.

TRATAMIENTOS COMBINADOS EN ANGINA

Además del fármaco antianginoso, hay que considerar el tratamiento farmacológico de todos los factores que favorecen la aparición de la angina (hipolipemiantes, antihipertensivos y antiagregantes plaquetarios) y no farmacológico (dieta, ejercicio físico, estilo de vida, etc.).

El tratamiento dependerá del tipo de angina e incluye un tratamiento para el dolor anginoso agudo y un tratamiento prolongado para prevenir nuevas crisis.

Tratamiento de la angina de esfuerzo estable

Las tres familias de fármacos antianginosos tienen su indicación en el tratamiento de la angina estable. Utilizar uno u otro dependerá de las características de cada paciente; se recomienda iniciar el tratamiento con monoterapia y cuando la situación clínica lo requiera, combinarlos.

En episodios poco frecuentes (dos crisis por semana) se administran nitratos a demanda, nitroglicerina o dinitrato de isosorbida sublingual, y no suelen requerir un tratamiento continuado. Si los episodios son más frecuentes hay que considerar el tratamiento oral de forma continuada con bloqueadores β o antagonistas del calcio, y si no es suficiente se utiliza un tratamiento combinado. En pacientes hipertensos se prefiere la administración de bloqueadores β o antagonistas del calcio, pero si el paciente presenta taquicardia es más adecuado utilizar bloqueadores β , verapamilo o diltiazem. En caso de hiperactividad bronquial no se administran bloqueadores β .

Tratamiento de la angina inestable

El objetivo es controlar las crisis para que no progrese a infarto de miocardio. El tratamiento inicial depende de la gravedad: nitratos administrados por vía intravenosa durante la fase aguda (primeras 48 h) o vía sublingual si los síntomas son más leves. El tratamiento con bloqueadores β también se inicia por vía intravenosa en la fase aguda, y luego se pasa a la oral.

Los antagonistas del calcio se reservan para los pacientes que no responden a los otros fármacos. El tratamiento triple (nitratos + bloqueadores β + antagonistas del calcio) puede producir más efectos adversos, aunque a veces es necesario utilizar la combinación.

Angina de Prinzmetal

El tratamiento de elección en la angina vasoespástica son los antagonistas del calcio, por vasodilatación coronaria.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- A nivel ambulatorio, es el propio paciente quien constata y trata la crisis de angina, por lo que es importante educarle. Si la angina está desencadenada por un esfuerzo, debe cesar la actividad, lo que en ocasiones es suficiente.
- La nitroglicerina sublingual es el fármaco de elección para tratar la crisis anginosa aguda.
- Indicar al paciente que tenga la precaución de tomar la nitroglicerina sentado o acostado por la posible aparición de hipotensión ortostática.
- El comprimido se debe dejar disolver lentamente debajo de la lengua, no tragar. Una vez pasado el dolor se debe escupir lo que sobra para evitar la sensación de quemazón, ya que resulta desagradable, y evitar posibles dolores de cabeza.
- Puede repetir la dosis cada 5 min hasta un máximo de tres comprimidos. Si al cabo de 15 min el dolor anginoso no cede, acudir urgentemente al hospital, ya que puede ser un infarto agudo de miocardio que requiere otro tratamiento.
- No se debe tomar más de tres dosis por ataque, ya que se puede producir un descenso del flujo coronario por hipotensión sistémica.
- Las cefaleas tras la administración de nitroglicerina son frecuentes, normalmente duran 5 min y raramente pasan los 20 min. Informar al médico si persisten o son graves.
- Los comprimidos sublinguales se toman profilácticamente a los 3-5 min antes de realizar ejercicio o cualquier otra actividad que el paciente haya observado que desencadena angina. El efecto durará 30 min.
- Enseñar al paciente a registrar todos los ataques que tiene, frecuencia, cuáles son los factores o actividades desencadenantes y su duración, para informar al médico.
- Son factores desencadenantes la tensión emocional, comidas copiosas, fumar, temperatura elevada, excesiva ingestión de café, té o refrescos de cola, aumento de actividad física, actividad sexual, subir escaleras o cuevas y cargar bultos.
- Dar instrucciones al paciente sobre la conservación de la medicación. La nitroglicerina se debe guardar en frasco cerrado o sin sacar los comprimidos del blister, a temperatura inferior a 30 °C y ambiente seco.
- Prestar atención a la fecha de caducidad. La nitroglicerina se altera con el tiempo, la humedad, el oxígeno y el calor. Un signo de ineficacia es la pérdida de la sensación de quemazón que produce en la boca.
- Los nitratos de liberación retardada son de administración oral, los comprimidos se tragan enteros. Administrar 1 h antes o 2 h después de la comida porque los alimentos retrasan la absorción.
- Para la administración intravenosa de nitroglicerina, se diluyen 50 mg en 250-500 ml de suero glucosado al 5% (concentración final 1-2 mg/ml) en cristal. Administrar a la velocidad de 5-10 µg/min. Proteger de la luz. La nitroglicerina se adsorbe por el plástico (PVC) detectándose pérdida del medicamento de un 40-80%, por lo que se deben emplear soluciones intravenosas de vidrio.
- Rotar el punto de aplicación con las presentaciones de administración tópica para evitar la dermatitis o erupciones cutáneas.
- Informar al paciente que no debe ingerir alcohol tras la administración de nitroglicerina, ya que puede sufrir un colapso.
- Hay que ajustar siempre individualmente las dosis intentando administrar la dosis mínima eficaz para minimizar los efectos secundarios.
- No suspender de forma brusca un tratamiento prolongado con antianginosos y reducir las dosis progresivamente.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Flórez J. Farmacología de la insuficiencia cardíaca. Glucósidos digitálicos y otros inotrópicos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. Farmacología humana. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2004. p. 637-53.
- Fornos A, Molero JM. Seguimiento del paciente post-infartado en atención primaria. Habilidades en patología cardiovascular. El Médico; 2005. p. 27-42.
- Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 10.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2003.
- Litter M. Farmacología experimental y clínica. 8.ª ed. Buenos Aires: El Ateneo; 1991.
- Mena A. Hipertensión arterial y dislipemia asociados a cardiopatía isquémica en varón de 62 años. El Médico; 2005. p. 58-64.
- Sweetman SC. Martindale: the complete drug reference. 33.ª ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2003.
- Valiente ML, Coira G, Caballero A, Muñoz F. Síndrome coronario agudo en atención primaria, ¿cómo debemos actuar? Situaciones de urgencia cardiológica. El Médico; 2005. p. 25-52.
- Vilaseca J, Espinás J. Guía terapéutica en atención primaria basada en la evidencia. 2.ª ed. Barcelona: SEMFYC Ediciones; 2004.
- Villa Luis F. Guía de Terapia Farmacológica. Medimecum. 11.ª ed. Madrid: Adis Internacional, 2006.



CASOS CLÍNICOS

61. Varón de 60 años que acude a la consulta por presentar episodios de opresión centrotorácica con el esfuerzo, que cede con el reposo. El primer episodio fue hace 3 meses subiendo material por la escalera para unas reformas de la casa, el segundo tras una ingesta copiosa, y hace 1 mes que no presenta ninguna. Es fumador, tiene hipertensión de años de evolución en tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y es obeso. ¿Qué diagnóstico se debe sospechar y cuál sería el tratamiento más adecuado?
62. Paciente con angina de pecho estable y que toma mononitrato de isosorbida y atenolol. Subiendo por una calle en pendiente presenta dolor retroesternal irradiado a brazo izquierdo y a mandíbula. Se coloca una pastilla sublingual y a los 5 minutos se pone otra. ¿De qué medicación se trata y qué debe hacer el paciente?
63. Un paciente con angina de esfuerzo crónica que además presenta una broncopatía con broncoespasmos y claudicación intermitente. Toma verapamilo, medicación que inició hace 4 días y refiere un fuerte estreñimiento. ¿Cuáles son la posible causa y el tratamiento? ¿Se puede cambiar el tratamiento y pautar metoprolol?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

151. Los «nitratos» son:
- Fármacos vasoconstrictores y hemostáticos.
 - Fármacos antiulcerosos.
 - Fármacos hipolipemiantes.
 - Fármacos vasodilatadores y antianginosos.
 - No son fármacos.
152. Los efectos adversos habituales de los nitratos son:
- Taquicardia refleja y *tinnitus*.
 - Náuseas y *tinnitus*.
 - Taquicardia refleja, náuseas y cefaleas.
 - Náuseas e hipertensión.
 - Náuseas e hipotensión.
153. ¿En qué formas farmacéuticas de las siguientes se presenta la nitroglicerina?:
- Parches.
 - Comprimidos.
 - Ampollas.
 - Nebulizador o pulverizador.
 - Todas las respuestas anteriores son correctas.

154. La disolución de nitroglicerina debe hacerse:

- a) En envase de vidrio.
- b) En envase de plástico.
- c) En envase de plástico viaflex.
- d) Se recomienda emplear bombas de infusión.
- e) Las opciones a) y d) son correctas.

155. No es una indicación de los bloqueadores β :

- a) Bradicardia.
- b) Angina de Prinzmetal.
- c) Angina con broncoespasmo.
- d) Las opciones a), b) y c) son correctas.
- e) Ninguna es correcta.

156. ¿Qué afirmación de las siguientes sobre la angina de esfuerzo no es correcta?:

- a) Aparece al realizar un esfuerzo.
- b) Su etiología es vasoespástica.
- c) El tratamiento de elección son los antagonistas del calcio.
- d) Favorecen su aparición la obesidad, hipercolesterolemia, tabaco y alcohol.
- e) Su etiología principal es ateromatosa.

ANTIHIPERTENSIVOS

G. Callejón Callejón, C. Quintana Plasencia e I. Plasencia García

OBJETIVOS

- Introducir los aspectos clínicos más relevantes de esta enfermedad.
- Conocer los diferentes fármacos utilizados en la hipertensión y sus mecanismos de acción.
- Exponer la utilidad terapéutica de los fármacos antihipertensivos.
- Mencionar las contraindicaciones y efectos adversos de los antihipertensivos.
- Citar las implicaciones que tiene enfermería en el tratamiento de la hipertensión.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) constituye uno de los principales factores de riesgo de enfermedades vasculares en países desarrollados, conociéndose su importancia no sólo en el ámbito sanitario sino también en la población general. Constituye un problema de gran magnitud con implicaciones clínicas, sociales y económicas; y en muchos países es la causa más frecuente de consulta médica y la que genera mayor demanda de uso de fármacos.

La prevalencia varía según las cifras tomadas como patológicas, y se estima que el 15-30% de la población adulta presenta esta patología. En cuanto a su etiología, es desconocida en el 90% de los casos, y se identifica como esencial o primaria.

Es una enfermedad crónica, en muchos casos asintomática y con manifestaciones clínicas muy inespecíficas: cefalea occipital a primera hora de la mañana, mareos, visión anormal (como ver moscas volantes). Afecta a diferentes órganos y sistemas diana (corazón, sistema nervioso central, riñón, sistema vascular periférico y retina) y origina múltiples complicaciones (hemorragias cerebrales, trombosis, aneurismas, insuficiencia renal, hipertrofia ventricular en el corazón, aumentando el riesgo de infarto de miocardio, etc.), por lo que su detección temprana y posterior control tienen gran importancia. En general, el riesgo de presentar estas enfermedades aumenta unas tres veces en pacientes con HTA.

Aunque los fármacos antihipertensivos no están exentos de riesgos, la morbimortalidad que ocasiona la HTA es suficiente para utilizarlos, adoptando además unas medidas adecuadas basadas en cambios de estilo de vida y haciendo un enfoque terapéutico en el que se plantea quién no debe tratarse pero sí vigilarse, quién debe recibir tratamiento farmacológico, con qué fármaco o combinación de fármacos, y hasta dónde conviene reducir la presión arterial según la coexistencia de otros factores de riesgo.

ANTIHIPERTENSIVOS

Son aquellos fármacos indicados en el tratamiento de la HTA, que se clasifican según los valores de presión arterial propuestos por el séptimo informe del Comité Nacional Conjunto de Estados Unidos (tabla 27-1).

TABLA 27-1. Clasificación de la hipertensión arterial en adultos mayores de 18 años

Clasificación de la presión arterial	Presión arterial sistólica (mmHg)	Presión arterial diastólica (mmHg)
Normal*	< 120	< 80
Prehipertensión	120-139	80-89
Estadio 1	140-159	90-99
Estadio 2	≥ 160	≥ 100

Tomada de The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Pressure. JAMA. 2003;289.

*En pacientes con insuficiencia renal crónica o diabetes se intentará mantener una PA < 130/80 mmHg.

Clasificación

En la actualidad se dispone de una gran variedad de fármacos, que deben ser eficaces y seguros, y su selección será individualizada según las características clínicas del paciente. Los mecanismos farmacológicos a través de los cuales actúan los diferentes fármacos son: *a*) reduciendo el volumen sanguíneo y, por tanto, el gasto cardíaco y la presión arterial; *b*) disminuyendo la resistencia periférica mediante inhibición simpática, vasodilatación directa o disminución de la reactividad vascular; *c*) disminuyendo el gasto cardíaco, y *d*) inhibiendo el eje renina-angiotensina.

Según esta clasificación, existen siete tipos de fármacos antihipertensivos: diuréticos, inhibidores adrenérgicos (bloqueadores β , bloqueadores α_1 , bloqueadores α/β), vasodilatadores directos, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) e hipotensores de acción central.

Diuréticos

Son antihipertensivos con amplia experiencia clínica que además de ser eficaces, seguros (alta relación aceptación-paciente) y de fácil manejo, son de bajo coste.

Mecanismo de acción y clasificación (v. cap. 28). Existen tres grupos de diuréticos que se diferencian en su mecanismo de acción, potencia y efectos adversos: *a*) diuréticos de bajo techo o tiazídicos (hidroclorotiazida, indapamida, clortalidona y xipamida), que inhiben el cotransporte activo $\text{Cl}^- \text{Na}^+$ en el segmento diluyente cortical de rama ascendente del asa de Henle; *b*) diuréticos de techo alto o de asa (furosemida, torasemida, piretanida), que inhiben el cotransporte $\text{Cl}^- \text{Na}^+ \text{K}^+$ en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, y *c*) ahorradores de K^+ (amilorida y espironolactona), que inhiben la reabsorción de Na^+ en el túbulo contorneado distal y colector.

Farmacocinética (v. cap. 28). La mayoría se presenta en formulaciones orales, y sólo la furosemida y la torasemida están disponibles en forma parenteral.

Efectos adversos. Aumento de la resistencia a la insulina (por la hiperglucemia), alteración de los lípidos y del ácido úrico, no revierten la hipertrofia ventricular izquierda y producen hipopotasemia, a excepción de los ahorradores de K^+ , principal inconveniente que tiene importancia en pacientes digitalizados (v. cap. 28).

Contraindicaciones. Cardiopatía isquémica, arritmias, diabetes mellitus dependiente de insulina e insuficiencia renal (creatinina sérica > 2,5 mg/dl).

Aplicaciones terapéuticas. Hipertensión leve-moderada (de primera elección) en monoterapia o en terapia combinada al potenciar la acción hipotensora de otros fármacos; hipertensión dependiente del volumen, concentraciones bajas de renina, e insuficiencia cardíaca congestiva junto con IECA, que son de elección en mayores de 60 años, mujeres y obesos (v. cap. 28).

Cuidados de enfermería. Furosemida (ampollas de 20 mg) puede administrarse por vía intravenosa directa lenta o en infusión diluyendo la dosis en 100-250 ml de solución isotónica de suero fisiológico, mientras que la torasemida (ampollas de 10 mg/2 ml y 20 mg/4 ml) se administrará preferentemente por vía intravenosa lenta en 2 min, diluyendo el preparado si fuese necesario en suero fisiológico o suero glucosado al 5%.

Inhibidores adrenérgicos

Bloqueadores betaadrenérgicos

Se clasifican básicamente en dos grupos: *a*) bloqueadores β_1 (acebutolol, atenolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, metoprolol, nevirprolol) y *b*) bloqueadores β_1/β_2 (carteolol, nadolol, propranolol, sotalol). Ambos grupos, además de sus efectos antiarrítmicos y antianginosos, muestran eficacia en la HTA, rebajando la tasa de morbilidad cardiovascular y cerebrovascular.

Mecanismo de acción. Su acción consiste principalmente en disminuir el gasto cardíaco, el volumen sistólico y la frecuencia cardíaca, así como inhibir la secreción de renina.

Farmacocinética. En insuficiencia hepática aumenta la vida media de los bloqueadores β lipofílicos (propranolol, metoprolol, oxprenolol) y en la insuficiencia renal la de los hidrófilos (acebutalol, atenolol, nadolol, sotalol) (v. cap. 9).

Efectos adversos. Los más frecuentes son broncoespasmo, desencadenamiento de insuficiencia cardíaca congestiva, bradicardia, hipotensión y frialdad de extremidades. Los más lipófilos producen algunos efectos sobre el sistema nervioso central (alteraciones del sueño, cansancio, depresión).

Aplicaciones terapéuticas. Constituyen, junto con los diuréticos, agentes de primera línea en monoterapia o en asociación con otros antihipertensivos para mejorar su efecto en pacientes con aumento de la actividad adrenérgica (temblor, ansiedad, jóvenes, taquicardia sinusal), en hipertensión con valores de renina elevados, migraña y glaucoma. Los cardioselectivos β_1 los hace preferibles en pacientes diabéticos y asmáticos.

Cuidados de enfermería. El esmolol sólo está indicado durante y después de la intervención quirúrgica, y en situaciones que requieren un control inmediato de la respuesta ventricular. En la actualidad no se encuentra disponible en España, pero puede importarse como medicamento extranjero. Propranolol se administra preferentemente sin diluir en bolo intravenoso lento (sin exceder 1 mg/min) y rara vez en perfusión continua tras diluir 15 mg en 250-500 ml de suero glucosado al 5%.

Bloqueadores α y β -adrenérgicos (labetalol y carvedilol)

Mecanismo de acción. Son bloqueadores β no selectivos con cierta capacidad de bloquear receptores α_1 .

Acciones farmacológicas. Además de las acciones típicas de los bloqueadores β , tienen acción dilatadora arteriolar, por lo que reducen la presión arterial más rápidamente. Por vía oral y a largo plazo son equiparables todos sus efectos a los bloqueadores β no cardioselectivos. El carvedilol tiene propiedades antioxidantes, no modifica la glucemia ni el perfil lipídico y presenta ventajas en el tratamiento de la HTA y en cardiopatía isquémica. El labetalol se suele administrar por vía intravenosa en las crisis antihipertensivas (urgencias y emergencias), dado que baja rápidamente la presión arterial.

Cuidados de enfermería. El labetalol puede administrarse sin diluir en bolos de 20 mg repetibles cada 5-10 min hasta alcanzar una dosis máxima de 300 mg, o en perfusión intravenosa con suero glucosado al 5% o suero fisiológico a 1 mg/ml (p. ej., 1 ampolla de 100 mg/20 ml + 80 ml de suero glucosado al 5%).

Bloqueadores α -adrenérgicos

El más empleado en la actualidad es la doxazosina y, en menor grado, la prazosina, la terazosina y el uradipil.

Mecanismo de acción. Actúan de forma selectiva sobre los receptores α_1 postsinápticos localizados en la fibra muscular lisa, bloqueando la captación de catecolaminas e induciendo vasodilatación arteriolar y venosa; por tanto, producen disminución de las resistencias periféricas e hipotensión. Reducen la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Efectos adversos. Hipotensión postural desde la primera dosis (evitable cuando se administra con el paciente en la cama, empezando con dosis bajas y aumentándola de forma gradual), palpitaciones, agravamiento anginoso, cefaleas, somnolencia, depresión, sequedad de boca, náuseas y diarrea.

Interacciones farmacológicas. Farmacocinéticas con AINE (son desplazados de su unión a las proteínas plasmáticas) y farmacodinámicas con bloqueadores β , diuréticos y calcio antagonistas (acentuándose el efecto de la primera dosis).

Aplicaciones terapéuticas. Por haberse comprobado que no producen modificaciones en el lipidograma ni en la glucemia están indicados, como fármacos de primera línea, en el tratamiento de la HTA en pacientes con alteraciones metabólicas, junto con su utilidad en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.

Cuidados de enfermería. Extremar precauciones en ancianos al iniciar el tratamiento recomendando administrar la primera dosis por la noche (evitar efecto de la primera dosis).

Inhibidores centrales

Son fármacos de gran repercusión en el pasado, pero que han sido relegados debido a su mala tolerancia, efectos secundarios, pérdida de eficacia terapéutica a largo plazo y superioridad de otros fármacos. Destacan: metildopa, clonidina y derivados, guanfacina y guanabenz.

α -metildopa

Mecanismo de acción. Actúa como neurotransmisor sustituyendo a la noradrenalina y activando los receptores α_2 presinápticos; por tanto, inhiben la actividad de los centros vasomotores, reduciendo el tono simpático periférico y disminuyendo así la presión arterial.

Efectos adversos. Principalmente, retención de líquidos, sedación, sequedad de boca, depresión, bradicardia, hipotensión ortostática, estreñimiento, ginecomastia y trombopenia.

Aplicaciones terapéuticas. Su uso se limita a la tercera o cuarta etapa del tratamiento y en asociación a un diurético, de la HTA gestacional y preeclampsia. Sólo disponible por vía oral.

Otros activadores

α_2 -adrenérgicos centrales (clonidina y guanfacina)

Mecanismo de acción. Son activadores de los adreno-receptores α_2 presinápticos en los receptores vasomo-

tores del cerebro, inhibiendo los impulsos adrenérgicos y la liberación de catecolaminas, con la consiguiente disminución del tono simpático, vasodilatación e hipotensión.

Efectos adversos. Son similares a la metildopa, y es característico el «síndrome de retirada» con síntomas de intensa actividad simpática que aparece cuando se suspende el tratamiento de forma brusca.

Aplicaciones terapéuticas. En hipertensión leve o moderada, así como alternativa a nifedipino sublingual y captoprilo en urgencias hipertensivas. Su eficacia aumenta en asociación con diuréticos.

Cuidados de enfermería. Nunca retirar el fármaco de forma brusca.

Inhibidores periféricos (reserpina, guanetidina, betanidina y guanadrel)

Mecanismo de acción. Inhiben la actividad del sistema nervioso adrenérgico simpático y, por tanto, deplecionan los depósitos de catecolaminas con la consiguiente inhibición de la secreción de noradrenalina, tanto a nivel central como periférico, originando una disminución del tono simpático y la presión arterial.

Efectos adversos. Hipotensión ortostática, bradicardia, alteraciones gastrointestinales (diarrea), impotencia, signos de insuficiencia renal y retención de agua. Reserpina, al tener también efectos centrales, produce sedación, depresión y síntomas parkinsonianos.

Aplicaciones terapéuticas. Su uso sólo está justificado excepcionalmente como fármacos de segunda línea y prácticamente no se prescriben en la actualidad.

Antagonistas del calcio

Aunque todos comparten la acción fundamental, difieren en aspectos como potencia, selectividad por tejido y mecanismo de acción por el que actúan. Según su estructura se clasifican en: *a*) derivados de las fenilalquilaminas (verapamilo); *b*) derivados de la dihidropiridina (nifedipino, nimodipino, amlodipino, felodipino, isradipino, lacidipino, nitrendipino), y *c*) derivados de benzodiazepinas (diltiazem).

Mecanismo de acción. Interfieren directamente en la acción del calcio bloqueando los canales lentos e impidiendo la entrada del mismo. Esto produce una disminución del tono vascular, contractibilidad y resistencias periféricas, ocasionando una disminución de la presión arterial y una acción vasodilatadora mantenida durante varias horas.

Acciones farmacológicas. Tienen una especificidad notable y no bien comprendida hacia ciertos tejidos. Su acción se limita a la musculatura lisa arterial (coronaria, cerebral o periférica), miocardio y fibras conductoras del

impulso nervioso. Varían en su afinidad hacia cada uno de estos sustratos y ello es el condicionante principal de sus aplicaciones terapéuticas, perfil de efectos secundarios y posibilidad de terapia combinada. Así, tenemos a las dihidropiridinas, que ejercen su acción selectivamente a nivel vascular periférico, el verapamilo que actúa a nivel cardíaco, y el diltiazem que tiene propiedades intermedias entre los otros dos grupos.

Farmacocinética. Dada su corta duración, para lograr una acción prolongada, muchos se encuentran en formulaciones galénicas de liberación sostenida. Una excepción la constituye el amlodipino, que se absorbe y metaboliza lentamente, lo que permite una única dosis diaria.

Efectos adversos. En general son bastante inocuos, ya que tienen una notable especificidad. Los más comunes son: hipotensión, palpitaciones, cefaleas, mareos, rubor facial y edema maleolar por su acción vasodilatadora arteriolar periférica. Con verapamilo se produce depresión de la conducción cardíaca y bloqueo auriculoventricular por su acción a nivel cardíaco. Otras son: estreñimiento (verapamilo) y reflujo gastroesofágico.

Interacciones farmacológicas. Farmacodinámicas con bloqueadores β (aumentan el riesgo de bradicardia y bloqueos) y farmacocinéticas con digoxina (reducen su aclaramiento renal y elevan sus concentraciones plasmáticas).

Aplicaciones terapéuticas. Tratamiento de la cardiopatía hipertensiva. Datos recientes sugieren que las dihidropiridinas de vida media larga podrían ser eficaces en la disminución de la morbimortalidad cardiovascular en ancianos. En el caso de asociar bloqueadores β , utilizar sólo dihidropiridinas.

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

En la actualidad se dispone de numerosos IECA comercializados, entre los que se encuentran: captoprilo, enalaprilo, enalaprilato, ramiprilo, cilazapril, perindopril, lisinopril, quinapril, fosinopril, benazeprilo, espirapril, trandolapril.

Mecanismo de acción. Actúan inhibiendo la cascada hormonal en el paso más crítico: desde angiotensina I (inactiva) a angiotensina II (vasoconstrictor potente). Por tanto, se bloquea uno de los mecanismos en el desarrollo de la HTA, por inhibición de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA). También inhiben la síntesis de aldosterona mediada por la angiotensina II y disminuyen la retención de sodio, agua y pérdida de potasio. Actúan inhibiendo el sistema de degradación de bradiquininas y activando la biodisponibilidad de las prostaciclinas y del factor relajante del endotelio.

Acciones farmacológicas. La forma en que actúan les confiere propiedades vasodilatadoras periféricas importantes, pues se produce un aumento de prostaglandinas y

de bradiquininas, no aumentando el gasto cardíaco y sí disminuyendo las resistencias periféricas. Esto les hace ser muy útiles en insuficiencia cardíaca congestiva.

Farmacocinética. Su vía habitual de administración es la oral (sólo el enalaprilato puede administrarse por vía intravenosa). Excepto el captoprilo y el lisiniprilo, los demás son profármacos, por lo que existen diferencias respecto a su absorción y duración de acción. El captoprilo tiene una acción más rápida y una duración más corta, y se debe administrar dos veces al día; el resto de los fármacos se administra mayoritariamente una vez al día. Hay circunstancias en las que se ven afectados los parámetros farmacocinéticos de absorción, como la presencia de alimentos que puede disminuir para el captoprilo. En cuanto a la eficacia, no existen diferencias significativas entre ellos, y el captoprilo, el enalaprilato y el ramiprilo son los más experimentados.

Efectos adversos. Presentan buena tolerabilidad y baja incidencia de efectos adversos, que pueden estar relacionados con la actividad farmacológica e inhibición de la degradación de cininas (tos seca irritativa y persistente que desaparece tras suspender el tratamiento, hipotensión y cefalea desde la primera dosis, hiperpotasemia, angioedema e insuficiencia renal aguda), o no relacionados con la inhibición de la ECA y ser dependientes de la dosis (exantemas cutáneos, disgeusia y depresión de la médula ósea).

Aplicaciones terapéuticas. Son de primera línea en el tratamiento de la HTA, en monoterapia o en asociación, presentando acción sinérgica con diuréticos. Muy útil en diabéticos (protegen la función renal), insuficiencia cardíaca

congestiva, hipertensión resistente y renovascular (control de la filtración glomerular si existe deterioro). Algunos, como el captoprilo, se usan en urgencias hipertensivas.

Cuidados de enfermería. El enalaprilato (1mg/1ml) puede administrarse por vía intravenosa lenta en 5 min (máximo: 5 mg/6 h a corto plazo < 36 h). Por otro lado, 5 mg/día por vía oral equivalen aproximadamente a 1,25 mg/6 h por vía intravenosa. En relación con los alimentos, administrar captoprilo al menos 1 h antes de las comidas y perindoprilato antes del desayuno.

Antagonistas de los receptores específicos de la angiotensina II (ARA-II)

La inhibición de los efectos de la angiotensina II es una de las estrategias terapéuticas de la HTA, existiendo fármacos que actúan de esa manera como IECA y bloqueadores β , pero hace relativamente poco ha surgido el losartán, al que le siguieron valsartán, irbesartán, candesartán, telmisartán, eprosartán y olmesartán, que actúan disminuyendo la formación de angiotensina II pero a través de otro mecanismo.

Mecanismo de acción. Bloquean competitiva y selectivamente los receptores AT_1 de la angiotensina II, no por el receptor AT_2 ; por tanto, inhiben los efectos hipertensivos de angiotensina II como la vasoconstricción, liberación de aldosterona y acción vascular, no viéndose afectada la actividad de la ECA, ni la inhibición del catabolismo de bradisininas. Esto da lugar a que no se acumule bradisinina en el organismo como ocurre con los IECA.

TABLA 27-2. Parámetros farmacocinéticos y dosificación de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II)

Fármaco	BO (%)	Vd (l/kg)	Unión a PP (%)	$t_{1/2}$ (h)	Eliminación	Dosis
Losartán	23-35	0,5	99	1,5-5	Heces	Inicial: 50 mg/24 h Máximo: 100 mg/24 h
Irbesartán	60-80	53-93	90	15	Heces	Inicial: 150 mg/24 h Máximo: 300 mg/24 h
Candesartán	40	0,1	99	9	Heces	Inicial: 8 mg/24 h Máximo: 32 mg/24 h
Eprosartán	13	13	98	5-9	Heces	Inicial: 600 mg/24h Máximo: 800 mg/24 h
Telmisartán	50	500	95	20	Heces	Inicial: 40 mg/24 h Máximo: 80 mg/24 h
Valsartán	23	17	94-97	9	Heces	Inicial: 80 mg/24 h Máximo: 160 mg/24 h
Olmesartán	25,6	16-29	99,7	10-15	Heces	Inicial: 10 mg/24 h Máximo: 40 mg/24 h

BO: biodisponibilidad oral; PP: proteínas plasmáticas; Vd: volumen aparente de distribución; $t_{1/2}$: semivida de eliminación.

TABLA 27-3. Pasos a seguir en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA)

Paso 1

- Medidas no farmacológicas: control del peso, restricción del consumo de sal, limitación del consumo de alcohol, aumento de la actividad física, aumento del consumo de frutas y verduras, reducción del consumo de grasas totales y grasas saturadas, abandono del tabaco
- Limitar uso de fármacos que produzcan HTA: AINE, anti-conceptivos orales, simpaticomiméticos, corticoides, des-congestionantes nasales

Paso 2

- Inicio de tratamiento farmacológico según características de pacientes: diuréticos o bloqueadores β, antagonistas del calcio, IECA o ARA-II, a dosis bajas para minimizar los efectos adversos
- Comprobar respuesta en el plazo 4-6 semanas o menor si la HTA es moderada-grave

Paso 3

- Aumentar la dosis de los fármacos incluidos en el paso 2, o sustituir por otro fármaco o asociar dos fármacos de diferente grupo

Paso 4

- Asociar tres fármacos de diferente grupo

Paso 5

- Asociar cuatro fármacos y evaluar al paciente

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Farmacocinética (v. tabla 27-2).

Efectos adversos. Tienen menos efectos adversos que los IECA, especialmente en lo que se refiere a la tos, aunque se

han descrito casos en los que ésta aparece, además de mareos, hiperpotasemia, cefaleas, astenia, congestión nasal y dispepsia, no debiéndose administrar durante el embarazo y utilizando dosis mínimas en insuficiencia renal y hepática.

Aplicaciones terapéuticas. Alternativa a los IECA en pacientes que presentan tos como efecto adverso (10%) y combinados con los mismos para evitar pérdida de efectividad de éstos, aunque no se han observado efectos beneficios añadidos. No se consideran el tratamiento de primera elección, salvo en pacientes con diabetes tipo II y nefropatía diabética. Hacen falta más estudios de morbimortalidad.

Vasodilatadores directos

Dentro de este grupo se encuentran: hidralazina, minoxidilo, diazóxido y nitroprusiato.

Mecanismo de acción. Actúan provocando una intensa relajación de la fibra muscular lisa vascular y como consecuencia, dilatación más a nivel arteriolar que venoso con hidralazina, minoxidilo y diazóxido, mientras que con el nitroprusiato ocurre en ambos territorios.

Farmacocinética. La hidralazina sufre una importante acetilación hepática con repercusión en las concentraciones plasmáticas, por lo que hay que tener en cuenta la variabilidad entre los individuos según la capacidad acetiladora.

Efectos adversos. La administración crónica de hidralazina produce lupus (reversible al suspender el tratamiento); el minoxidilo tiene como efecto secundario la aparición de *hipertriosis* (reversible), el diazóxido produce *hiperglucemia* como efecto adverso destacado y todos producen, en general, *taquicardia refleja y retención hidrosalina*, por lo que se deben asociar a un diurético y un bloqueador β.

TABLA 27-4. Asociaciones más frecuentes de fármacos antihipertensivos

Eficaces y bien toleradas	Menos eficaces	Contraindicadas
Dos fármacos		
<ul style="list-style-type: none"> • Diurético-bloqueador β • Diurético-IECA • Diurético-ARA-II • Antagonista del calcio-IECA • Bloqueador α-bloqueador β • Bloqueador β-antagonista del calcio dihidropiridina 	<ul style="list-style-type: none"> • Antagonista del calcio-diurético • Bloqueador β-IECA 	Bloqueador β y verapamilo o diltiazem
Tres fármacos		
<ul style="list-style-type: none"> • Diurético-IECA o ARA-II-antagonista del calcio • Diurético-IECA o ARA-II-bloqueador β o α • Diurético-bloqueador β-antagonista del calcio dihidropiridina • Diurético-antagonista del calcio-bloqueador α 		

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

TABLA 27-5. Tratamiento farmacológico antihipertensivo en función de la enfermedad de base

Enfermedad de base	Fármaco recomendado	Fármaco contraindicado
Angina de pecho	Bloqueador β , bloqueador α , diurético, IECA, antagonista del calcio	Vasodilatador
Bradicardia	Diurético, IECA, bloqueador α	—
Dislipemias	Bloqueador α , IECA	Bloqueador β , diuréticos
Asma	Diurético, antagonista del calcio, IECA	Bloqueador β , bloqueador α/β
Diabetes	IECA, bloqueador α	Antagonistas del calcio, bloqueadores β , diurético
Fumador	Clonidina	—
Fallo renal	Diuréticos de asa, bloqueador β , IECA (no en estenosis de arteria renal), antagonistas calcio, bloqueador α	Diuréticos ahorradores de potasio, IECA
Gota	Bloqueador β , bloqueador α , IECA, antagonista del calcio	Diuréticos
Ansiedad	Bloqueadores β	—
Embarazo	Metildopa, hidralacina, clonidina, bloqueador β (labetolol)	IECA, diuréticos, ARA-II
Alteración vascular	Antagonista calcio, IECA, bloqueadores α , vasodilatadores	—
ICC	Diuréticos, IECA, bloqueadores β (bisoprolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol a dosis mínimas e ir aumentando bajo monitorización clínica), ARA-II (losartán, valsartán, candesartán)	Bloqueador α
Edad avanzada	Diuréticos, antagonistas del calcio dihidropiridínicos	—
Cardiopatía isquémica	Bloqueadores β , antagonistas del calcio	—
Nefropatía diabética	IECA (diabetes tipo I), ARA-II (diabetes tipo II)	—
Postinfarto de miocardio	IECA, ARA-II	—

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Aplicaciones terapéuticas. La hidralazina y el minoxidilo se administran por vía oral en el tratamiento de la HTA grave con insuficiencia renal (a largo plazo), y el minoxidilo resulta más eficaz que la hidralazina, mientras que diazóxido y nitroprusiato se administran por vía intravenosa para controlar las crisis hipertensivas (urgencias y emergencias).

Cuidados de enfermería. Diazóxido (ampolla 300 mg/20 ml) puede administrarse por vía intravenosa directa de 1-3 mg/kg en 30 s (máximo 150 mg), lo que puede repetirse cada 5-15 min hasta un máximo de 1,2 g/día o en perfusión intravenosa de 600 mg en 500 ml de suero glucosado al 5% a 15-20 mg/min. La hidralazina (20 mg/1 ml) se puede administrar en bolo lento de 10-40 mg que puede repetirse a los 20 min, o en perfusión diluyendo 50-100 mg

en 100 ml en suero glucosado al 5% o suero fisiológico en 2-4 h. El nitroprusiato sódico (vial de 50 mg) debe protegerse de la luz tras reconstituir el vial con su disolvente específico y diluir en 250-1.000 ml de suero glucosado al 5%. La solución no se deberá utilizar si han transcurrido más de 4 h tras su preparación. Se recomienda administrar mediante bomba volumétrica.

PASOS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN

Las tendencias actuales consisten en evitar las altas dosis y apurar las posibilidades de las terapias no farmacológicas, para luego pasar a las farmacológicas (tablas 27-3 y 27-4), teniendo en cuenta la enfermedad base y características individuales de cada paciente (tabla 27-5).

TABLA 27-6. Medidas generales para medir la presión arterial**Relajación física del paciente**

- Evitar ejercicio físico previo
- Reposo durante 5 min antes de la medición
- Evitar medir en caso de incomodidad

Relajación mental del paciente

- Ambiente de consulta tranquilo y confortable
- Reducir la ansiedad
- Minimizar la actividad mental: no hablar, no preguntar

Circunstancias a evitar

- Consumo previo de cafeína o tabaco
- Administración reciente de fármacos con efecto sobre la presión arterial
- Tiempo prolongado de espera antes de la visita

Dispositivos de medida

- Manómetro calibrado en los últimos 6 meses
- Aparato automático calibrado y validado en el último año
- Manguito adecuado al tamaño del brazo: disponer de varios tamaños
- Velcro o sistema de cierre con firmeza

Colocación del manguito

- Ajustar sin holgura y sin que comprima
- El centro de la cámara debe coincidir con la arteria braquial
- Evitar prendas gruesas

Técnica

- Establecer la presión arterial sistólica por palpación de la arteria radial
- Inflar manguito > 20% de la presión arterial sistólica estimada
- Desinflar a ritmo de 2-3 mmHg/s
- Si los ruidos son débiles, indicar al paciente que eleve el brazo y abra y cierre la mano varias veces
- Ajustar a 2 mmHg, no redondear a 5 o 10 mmHg

Medida

- Dos medidas mínimo: tomar medidas adicionales si difieren en más de 5 mmHg
- Para diagnóstico tres series de medidas en semanas diferentes
- Una medida aislada nunca indica hipertensión arterial



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Medida de la presión arterial (tabla 27-6).
- La limitación importante del tratamiento de la HTA es el bajo cumplimiento terapéutico por parte de algunos pacientes.
- El papel de enfermería es básico para asistir, aconsejar, asesorar, servir de apoyo y complemento en el control de esta enfermedad crónica, que dura toda la vida y que precisa de un tratamiento farmacológico seguido de unas recomendaciones dietéticas e higiénicas.
- Realizar actuaciones a distintos niveles: a) educación al paciente: modificar estilos de vida (reducción de peso, ingesta de alcohol, sodio, grasas, café y tabaco, evitar estrés y realizar ejercicio moderado), con la dificultad añadida por la poca confianza que los pacientes tienen en estos métodos; b) informar sobre la cronicidad de la enfermedad y la importancia de cumplir el tratamiento prescrito por el médico, sin interrumpirlo ni variarlo sin consultarlo; c) educar según nivel cultural; d) involucrar a los familiares, y e) informar de forma clara y accesible sobre la enfermedad (p. ej., puede ser tratada, no curada, puede pasar asintomática y surgir complicaciones) y sobre el tratamiento (nombre del fármaco, para qué se utiliza y qué se espera de él, dosis, efectos secundarios comunes: cómo evitarlos, cuándo aparecen, precauciones, interacciones con otros fármacos, cómo actuar ante el olvido de una dosis, necesidad de control periódico).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003;289:2560-71.
- Consejo General del Colegio Oficial de Farmacéuticos. Madrid: Catálogo del Medicamento; 2006.
- European Society of Hypertension - European Society of Cardiology Guidelines Committee. Guidelines of the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-53.
- Galiana FJ, Gil M, Flórez J. Fármacos antihipertensivos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana*. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 697-708.
- García Navarro MD, Orozco Beltrán D, Gil Guillén V, Carratalá Munuera C, Terol Moltó C, Merino Sánchez J. Relación entre cumplimiento farmacológico y grado de control en pacientes con hipertensión arterial, diabetes o dislipemia. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:141-6.
- Grupo de Hipertensión Arterial de la Asociación Gallega de Medicina Familiar y Comunitaria (AGAMFEC). *Hipertensión arterial. Guías clínicas* 2004; 4(34). Disponible en: http://www.fisterra.com/guías2/hipertension_arterial.asp
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Management of hypertension in adults in primary care (NICE Clinical Guideline 34). 28 junio 2006. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CG034quickrefguide>
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*. 2003;289:2534-44.
- Schoenenberger JA, Poquet JE. *Farmacoterapia Cardiovascular*. En: Fundación Española de Farmacia Hospitalaria. *Farmacia hospitalaria*. 3.ª ed. Barcelona: SCM (Doyma); 2002. p. 805-39.
- Sociedad Española de Hipertensión – Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). *Guía Española de Hipertensión Arterial 2005*. *Hipertensión* 2005;22(Supl 2):27-83.
- Sweedman SC, Martindale W. *Martindale: guía completa de consulta farmacoterapéutica*. 33.ª ed. esp. Madrid; 2003. p. 1061-295.



CASOS CLÍNICOS

64. Paciente de 31 años con 27 semanas de embarazo diagnosticada de hipertensión gestacional en tratamiento con atenolol por vía oral 50 mg/día acude a urgencias con cefalea y sensación de mareo. En la exploración destaca una presión arterial de 180/120 mmHg. ¿Cuál sería la actitud que debemos tomar?:
- Recomendar reposo domiciliario y control de la presión arterial al día siguiente.
 - Duplicar la dosis del medicamento que está usando manteniendo la vía oral.
 - Administrar un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) por vía sublingual para conseguir una absorción más rápida del fármaco.
 - Tratar la cefalea con fármacos analgésicos adecuados para su uso en el embarazo.
 - Al tratarse de una emergencia hipertensiva, se debe empezar de manera urgente la administración de labetalol por vía intravenosa.

65. Tras diagnosticar HTA asociada a cardiopatía isquémica a una paciente se decide iniciar tratamiento con el bloqueador β propranolol, ya que además el paciente presenta antecedentes de migraña. Para ello debemos asegurarnos de que su historial clínico no revele ningún dato que desaconseje su uso. ¿Cuál de las siguientes patologías es una contraindicación al uso de dicho fármaco?:
- Embarazo.
 - Gota.
 - Temblor esencial.
 - Asma bronquial moderada-grave.
 - Dislipemia.
66. Paciente de 70 años diagnosticado de HTA e hipertrofia prostática benigna que acude a su centro de salud por presentar los siguientes síntomas la tarde anterior: cefalea intensa y mareo. El paciente comenta que ese mismo día comenzó a tomar un fármaco nuevo para tratar su HTA: doxazosina. ¿Tienen relación los síntomas mencionados con el fármaco que se le ha prescrito al paciente?:
- No, seguro que se trata de una coincidencia.
 - Sí, existe relación, pero estos síntomas no aparecen nunca tras la primera dosis.
 - No, el principal efecto adverso de la doxazosina es la congestión nasal.
 - Sí, existe relación clara pero no hay recomendaciones para evitarlo; se aconseja cambiar el fármaco.
 - Sí, existe relación y se puede prevenir iniciando el tratamiento con dosis mínimas a la hora de acostarse e incrementándolas de forma gradual.



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

157. **Uno de los efectos adversos de los IECA que puede obligar a cambiar el tratamiento es:**
- Bradycardia.
 - Tos no productiva.
 - Disminución del potasio en sangre.
 - Sequedad de boca.
 - Hirsutismo.
158. **Según las últimas recomendaciones del 7.º Informe del Comité Nacional conjunto de Estados Unidos (JNC), unas cifras de presión arterial de 125/87 mmHg sugieren:**
- Hipotensión.
 - Hipertensión en estadio I.
 - Prehipertensión.
 - Hipertensión en estadio II.
 - Normotensión.
159. **La modificación de hábitos de vida en un paciente hipertenso incluye todo lo siguiente, excepto:**
- Restricción de sodio en la dieta.
 - Control del peso.
 - Moderar el consumo de frutas y verduras.
 - Hacer ejercicio físico.
 - Disminuir el consumo de grasas saturadas.
160. **Uno de los siguientes fármacos está contraindicado en pacientes embarazadas:**
- Enalapril.
 - Atenolol.
 - Alfametildopa.
 - Labetalol.
 - Nifedipino.

161. ¿Cuál de las siguientes alteraciones metabólicas no es producida por la ingesta de diuréticos tiazídicos?

- a) Hiperglucemia.
- b) Hipercolesterolemia.
- c) Hiperuricemia.
- d) Hipercalcemia.
- e) Hiperpotasemia.

162. Señale un efecto secundario del minoxidilo en el que se fundamenta su uso por vía tópica:

- a) Reacciones fotoalérgicas.
- b) Hirsutismo.
- c) Hiperglucemia.
- d) Melanosis.
- e) Sordera de percepción.

DIURÉTICOS

M. Arrazola Saníger y A. Ramírez Arrazola

OBJETIVOS

- Relacionar el mecanismo de acción de los diuréticos con las funciones específicas de cada segmento de la nefrona.
- Identificar las zonas de acción y las diferencias de potencia de los distintos diuréticos.
- Describir las principales acciones terapéuticas.
- Conocer los posibles efectos adversos.
- Señalar los cuidados de enfermería que derivan de la administración de los diuréticos.

INTRODUCCIÓN

La unidad funcional del riñón es la nefrona, formada por un glomérulo, que esencialmente es un sistema de filtración, y un túbulo a través del cual pasa el líquido filtrado. En la porción tubular de cada nefrona se distinguen diversos segmentos estructurales y funcionales:

Túbulo proximal. Es donde se reabsorbe aproximadamente el 65% del sodio y del agua filtrados en el glomérulo y también se produce la reabsorción del bicarbonato, aminoácidos, cloruros y otros compuestos orgánicos. Además de los procesos de reabsorción, tienen lugar los procesos de secreción activa, fundamentales para que muchos fármacos diuréticos que no filtraron pasen a la luz tubular y puedan ejercer su acción.

Asa de Henle. Tiene forma de horquilla y está formada por dos ramas, una descendente y otra ascendente. La descendente es permeable al agua y no dispone de sistemas de transporte activo, y la ascendente es impermeable al agua y se reabsorbe el 25% del sodio filtrado por transporte activo; la membrana luminal posee un transportador que introduce $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ desde el filtrado al interior de la célula (cotransportador) y la membrana basolateral una $\text{ATPasa Na}^+\text{-K}^+$ que realiza la absorción del Na^+ que ha penetrado en la célula. En la rama ascendente del asa de Henle es donde actúan los diuréticos más potentes.

Túbulo distal. Se produce la reabsorción del 5-10% del sodio filtrado mediante transporte activo, proceso que es activado por la hormona aldosterona, que a su vez también facilita la secreción de K^+ e H^+ . Las tiazidas ejercen su acción en el ámbito de los transportadores específicos de la membrana luminal de este segmento.

Túbulo colector. Es impermeable al agua en ausencia de hormona antidiurética (ADH), pero bajo la acción de esta hormona se hace permeable y se aumenta la reabsorción de agua por el riñón produciendo una orina hipertónica.

Los diuréticos son fármacos que incrementan la diuresis al disminuir la reabsorción de agua y sodio en los túbulos renales, de ahí que se empleen fundamentalmente en el tratamiento de los edemas. Sin embargo, pueden

modificar a otros iones y alterar diversas funciones, por lo que también se utilizan en casos de hipertensión arterial, intoxicaciones, hipercalemia, glaucoma, diabetes insípida, etcétera.

CLASIFICACIÓN

Atendiendo a su mecanismo de acción y a su eficacia diurética, los diuréticos se clasifican en:

Diuréticos de techo alto o de máxima eficacia. Actúan en la rama ascendente del asa de Henle, por lo que también reciben el nombre de *diuréticos de asa* y son los más potentes, y producen una eliminación del 15-25% del sodio filtrado en el glomérulo. El representante más característico del grupo es la furosemida.

Diuréticos de techo bajo o eficacia media. Pertenecen a este grupo las tiazidas y fármacos afines. Actúan en la porción inicial del túbulo contorneado distal, ejerciendo su acción desde la luz tubular. Tienen un efecto diurético moderado, producen una eliminación de entre el 5 y el 10% del sodio filtrado. Los más representativos del grupo son la hidroclorotiazida y la clortalidona.

Diuréticos de eficacia ligera. Ejercen su acción en distintos segmentos de la nefrona y la fracción de eliminación de sodio es inferior al 5% (tabla 28-1).

DIURÉTICOS DE «TECHO ALTO» O DE MÁXIMA EFICACIA

Mecanismo de acción. Inhiben el cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ en la membrana luminal del segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle. Esto origina un aumento en la cantidad de Na^+ que llega al túbulo colector, lo que incrementa la secreción de K^+ e H^+ . Inhiben también la reabsorción de Ca^{2+} y Mg^{2+} .

Acciones farmacológicas. Incrementan la eliminación urinaria de Cl^- , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+} . La furosemida provoca eliminación de CO_3H^- debido a la inhibición de la anhidrasa carbónica. A dosis altas producen dilatación venosa, por lo que reducen la precarga; este efecto puede ser utilizado en el tratamiento del edema agudo de pulmón. En tratamientos crónicos, al igual que otros diuréticos, originan un ligero efecto hipotensor y, aunque en menor grado que las tiazidas, aumentan las concentraciones plasmáticas de glucosa y ácido úrico, como consecuencia de la competición que se establece entre éstos y el ácido úrico para ser secretados por el túbulo.

Farmacocinética. Se absorben bien por vía oral con una biodisponibilidad del 50% para la furosemida y del 95% para la bumetanida, el efecto se inicia a los 10-30 min de su administración, las concentraciones máximas se alcanzan a los 20-40 min y el efecto dura de 6 a 8 h. Por vía intravenosa el comienzo de la acción se observa a los 5 min, con un máximo a los 15-30 min y la duración del efecto es de aproximadamente 2 h. Todos los fármacos del grupo

TABLA 28-1. Clasificación de los diuréticos

Diuréticos de «techo alto» o máxima eficacia

Bumetanida
Ácido etacrínico
Furosemida
Piretanida
Torasemida

Diuréticos de «techo bajo» o eficacia media

Tiazidas y derivados
Clortalidona
Hidroclorotiazida
Indapamida
Metolazona
Xipamida

Diuréticos de eficacia ligera

Ahorradores de potasio
Inhibidores de la aldosterona
Espironolactona
Eplerenona
Canrenoato
Bloqueadores de los canales de sodio
Amilorida
Triamtereno
Inhibidores de la anhidrasa carbónica
Acetazolamida
Diuréticos osmóticos
Manitol
Urea

Asociaciones diuréticos potentes-ahorradores de potasio

Hidroclorotiazida / amilorida
Altizida / espironolactona
Bendroflumetiazida / espironolactona
Clortalidona / espironolactona
Furosemida / triamtereno

se unen fuertemente a proteínas plasmáticas, por lo que no filtran en el glomérulo y tienen que ser segregados al túbulo proximal, bien por transporte activo, mecanismo que puede ser inhibido por el probenecid y otros fármacos que utilicen este transporte, o por difusión pasiva, si la liposolubilidad del fármaco es elevada, como ocurre con la bumetanida. Se eliminan por orina en parte en forma activa y en parte metabolizados; la furosemida experimenta glucuronación y la bumetanida y la torasemida son metabolizadas por sistemas de oxidación dependientes del citocromo P-450 (tabla 28-2).

Efectos adversos. Destaca la *hipopotasemia*, que es más frecuente cuando se administran dosis altas y mantenidas; también diversos factores predisponen a que se produzca, como en la cirrosis hepática, una dieta pobre en potasio o pérdidas excesivas de este ión por vómitos, diarrea o abuso de laxantes. En estos casos puede ser necesaria la reposición de potasio, mediante suplementos intravenosos de cloruro potásico, si las dosis de furosemida son elevadas; si las dosis son bajas, puede ser suficiente la reposición oral, mediante una dieta rica en potasio (zu-

TABLA 28-2. Parámetros farmacocinéticos de interés clínico de los diuréticos de asa

Fármaco	Biodisponibilidad (%)	Unión a proteínas plasmáticas (%)	t _{1/2} eliminación (h)	Eliminación renal (%)
Furosemida	10-90	99	0,3-3,4	80
Bumetanida	60-90	> 95	0,3-1,5	36-69
Piretanida	80	> 95	0,6-1,5	51
Torasemida	80-90	98	0,8-6	22-34
Ácido etacrínico	> 90	> 95	0,5-1	60

t_{1/2}: vida media de eliminación.

mos, plátanos, patatas, tomate, frutos secos), gluconato potásico o cloruro potásico. Asimismo, se puede prevenir asociando la furosemida con diuréticos ahorradores de potasio. La hipopotasemia puede resultar peligrosa en pacientes con insuficiencia cardíaca y tratados con cardiotónicos, ya que aumenta la toxicidad digitálica; este hecho es de especial importancia si se considera que la asociación entre furosemida y digoxina forma parte del protocolo del tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Otros efectos adversos son: *alcalosis hipoclorémica*, *hiponatremia*, *hipocalcemia*, *hipomagnesemia*, *hiperuricemia* e *hiperglucemia*. Pueden causar *hipovolemia* y, como consecuencia, *hipotensión*. La *ototoxicidad* se produce fundamentalmente con el ácido etacrínico, fármaco que en la actualidad se utiliza muy poco, aunque la furosemida y los demás del grupo también pueden ocasionarla a dosis elevadas administrados por vía parenteral y en pacientes con insuficiencia renal.

Interacciones farmacológicas. Cabe destacar que la administración conjunta con glucósidos cardiotónicos aumenta el riesgo de toxicidad digitálica; la furosemida puede potenciar el efecto nefrotóxico y ototóxico de los antibióticos aminoglucósidos; los diuréticos reducen su efecto administrados con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (tabla 28-3).

Aplicaciones terapéuticas. En el *edema agudo de pulmón* (junto con otras medidas terapéuticas, por vía intravenosa para reducir el volumen plasmático con rapidez), en la *insuficiencia cardíaca congestiva* (reducen la presión y el volumen diastólico ventricular), en la *hipertensión arterial* cuando el paciente no responde a otras medidas antihipertensivas, en *urgencias hipertensivas*, en el *síndrome nefrótico*, en la *insuficiencia renal crónica* y en circunstancias en que sea necesario forzar la diuresis, como *hipercalcemia*, *hiperpotasemia* e *intoxicaciones*.

Cuidados de enfermería. La furosemida se puede administrar por vía oral, o bien por vía intramuscular o intravenosa en caso de emergencia. Por vía oral, los comprimidos deben de ingerirse sin masticar, preferentemente en el desayuno o en la comida del mediodía, para no interfe-

rir en el descanso del paciente. La administración por vía intramuscular o intravenosa está indicada cuando se necesita una eliminación rápida de líquidos o cuando la absorción intestinal esté alterada; se realizará lentamente. La furosemida es soluble en medio alcalino, por lo que puede precipitar a pH < 7. Una vez preparada la disolución para su administración por vía intravenosa, la mezcla puede guardarse como máximo 24 h y antes de su administración hay que inspeccionar la solución en cuanto a coloración y presencia de partículas, desechándola en caso de constatación positiva.

Es importante que el paciente, salvo en los casos de insuficiencia renal, tome una dieta rica en potasio o incluso suplementos de potasio por vía oral para evitar la hipopotasemia. Una reducción excesiva de sal en la dieta puede disminuir la tasa de filtración glomerular, con lo que se disminuye el efecto diurético. Cuando los tratamientos son prolongados se recomienda el análisis periódico de electrolitos plasmáticos, sobre todo Ca²⁺, Cl⁻ y CO₃H⁻; también deben controlarse la urea y la creatinina. Debido a algunos efectos adversos se puede ver alterada la capacidad de reacción, se debe advertir al enfermo del peligro de conducir y de manejar maquinaria peligrosa. En pacientes diabéticos debe controlarse la posible hiperglucemia. La furosemida pasa a la leche materna y reduce su secreción, por lo que se recomienda cesar la administración durante la lactancia. Vigilar cuidadosamente la presión arterial, especialmente al principio del tratamiento. Observar a los pacientes con diuresis rápida para detectar deshidratación y colapso circulatorio.

DIURÉTICOS DE «TECHO BAJO» O DE EFICACIA MEDIA

Mecanismo de acción. Inhiben el cotransporte Na⁺-Cl⁻ de la membrana luminal de las células epiteliales del túbulo contorneado distal. Aumentan la pérdida de K⁺ como consecuencia del incremento de Na⁺ que se observa en los segmentos distales de la nefrona.

Acciones farmacológicas. Tiene efectos vasodilatadores directos; reducen la tolerancia a la glucosa, por lo que

TABLA 28-3. Interacciones farmacológicas de algunos fármacos diuréticos

Fármaco	Interacción	Efecto	Recomendaciones
Diuréticos de asa	Glucósidos cardíacos, antiarrítmicos Aminoglucósidos AINE (indometacina) Insulina Cefalosporinas	Aumento del riesgo de arritmias Ototoxicidad Antagoniza la acción de los diuréticos de asa La hipopotasemia puede aumentar los requerimientos de insulina Riesgo de nefrotoxicidad	Monitorizar electrolitos; administración de suplementos de potasio Evitar la utilización conjunta
Tiazidas	Glucósidos cardíacos y antiarrítmicos Insulina, hipoglucemiantes orales Probenecid AINE Alopurinol	Aumento del riesgo de arritmias Hiperglucemia Antagonizan el efecto uricosúrico de probenecid Pueden antagonizar el efecto antihipertensivo de las tiazidas Riesgo de toxicidad	Monitorizar los niveles de potasio; administrar suplementos de potasio Monitorizar la glucemia Evitar utilización conjunta Monitorizar función renal
Espironolactona	Suplementos de potasio, IECA Digoxina	Riesgo de hiperpotasemia Aumento de las concentraciones plasmáticas de digoxina	Monitorización de potasio Monitorizar digoxina
Triamtereno y amilorida	Aspirina IECA, suplementos de potasio, otros diuréticos ahorradores de potasio, ciclosporinas	Inhibición del efecto natriurético Riesgo de hiperpotasemia	Monitorización del paciente Evitar o monitorizar concentraciones de potasio
Acetazolamida	Tiazida o diuréticos de asa, corticoides, hormona corticotropa, anfotericina B	Aumento del riesgo de hipopotasemia	Monitorizar potasio, administrar suplementos de potasio

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

puede observarse una cierta acción hiperglucemiante. Producen distintos efectos metabólicos, al igual que los diuréticos de asa, provocan hipomagnesemia e hiperuricemia y, a diferencia de ellos, reducen la eliminación urinaria de calcio originando hipercalcemia.

Farmacocinética. Se absorben bien por vía oral, con una biodisponibilidad de entre el 60 y el 95% de los casos. Se unen a las proteínas plasmáticas entre el 85 y el 90% de los casos, aunque la hidroclorotiazida lo hace en un 40%. La semivida de eliminación varía de forma considerable de unas tiazidas a otras: mientras para la bendroflumetiazida es de unas 3 h, para la clortalidona es de 40-65 h, por lo que se puede administrar en días alternos. Inician su efecto diurético en 1-2 h, con un efecto máximo a las 4-6 h y una duración de acción de entre 8 y 12 h, salvo la clortalidona.

Efectos adversos. Los más frecuentes son la *hipopotasemia* y la *alcalosis metabólica*; también puede producir *hipercolesterolemia*, *hiperuricemia*, *hiperglucemia* e *hiponatremia*. En algunas ocasiones se han observado *reacciones alérgicas* de poca intensidad. La indapamida puede producir hipotensión ortostática y miopía transitoria.

Interacciones farmacológicas. La *hipopotasemia* e *hipomagnesemia* producidas por las tiazidas favorecen las arrit-

mias cardíacas en pacientes tratados con digitálicos y los AINE disminuyen el efecto diurético e hipotensor de las tiazidas (tabla 28-3).

Aplicaciones terapéuticas. Las tiazidas se utilizan en el *tratamiento de la hipertensión*, solas o combinadas con otros fármacos antihipertensivos. En el *tratamiento de edemas* de origen cardíaco, hepático, renal y del asociado a la utilización de esteroides y estrógenos. Son útiles también en la *diabetes insípida central* y *nefrógena*, en el *tratamiento crónico de la enfermedad de Ménière* y en la *hipercalcemia idiopática*. La dosis usual en hipertensión arterial es de 12,5-50 mg/día (clortalidona) y de 12,5-25 mg/día en dosis única matinal (hidroclorotiazida).

Cuidados de enfermería. Recomendar la toma de los comprimidos enteros o triturados con agua u otro líquido y hacerlo por la mañana, con el desayuno. Deberán realizarse determinaciones periódicas de electrolitos plasmáticos, especialmente en pacientes digitalizados. Debido a los efectos adversos de la indapamida, se recomienda no conducir o manejar maquinaria peligrosa durante el tratamiento. Es necesario advertir al paciente de que el consumo de alcohol puede interactuar con las tiazidas y ocasionar hipotensión grave.

DIURÉTICOS DE EFICACIA LIGERA

Diuréticos ahorradores de potasio

Actúan en el último segmento del túbulo contorneado distal y en porción inicial del túbulo colector. Existen dos clases: los antagonistas de la aldosterona y los bloqueadores de los canales de sodio.

Antagonistas de la aldosterona (espironolactona, canrenoato y eplerenona)

Mecanismo de acción. Antagonizan a la aldosterona mediante inhibición competitiva y reversible en sus receptores específicos, localizados en las células epiteliales del túbulo distal; también interfieren con la síntesis de testosterona y aumentan la conversión periférica de testosterona en estradiol. La potencia del canrenoato es inferior a la de espironolactona, pero al ser una sal hidrosoluble permite su administración intravenosa y la eplerenona presenta menor interferencia sobre el metabolismo de esteroides sexuales.

Acciones farmacológicas. Aumentan la excreción de Na^+ y CO_3H^- y disminuyen la secreción de K^+ y de H^+ , elevando el pH urinario. Sólo son activos si existe aldosterona, por lo que el grado de diuresis dependerá de las concentraciones de ésta.

Farmacocinética. La espironolactona por vía oral presenta una biodisponibilidad del 90%, con un $t_{\text{máx}}$ de 3 h, se fija a proteínas plasmáticas en un 90% y se metaboliza en el hígado, donde se biotransforma en canrenona (su principal metabolito activo) con una vida media de aproximadamente 18 h y el efecto terapéutico completo se alcanza al cabo de 2-3 días del inicio del tratamiento.

Efectos adversos. El más frecuente es la *hiperpotasemia*, aunque se puede presentar también *impotencia* y *ginecomastia* en varones y *trastornos menstruales* en mujeres. Asimismo se han descrito *alteraciones gastrointestinales*, como diarreas, gastritis, hemorragias gástricas, etcétera.

Interacciones farmacológicas. La acción diurética de espironolactona se ve disminuida con dosis altas de ácido acetilsalicílico (tabla 28-3).

Aplicaciones terapéuticas. La espironolactona se suele asociar a diuréticos de asa y tiazidas en el tratamiento de la *hipertensión arterial* (HTA) y en *edemas* asociados a cirrosis hepática y síndrome nefrótico. Presenta efecto beneficioso sobre la supervivencia en *pacientes con insuficiencia cardíaca clases III y IV* de la NYHA (New York Heart Association) al añadirlo a inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) en dosis de 25 mg. También está indicada en el *diagnóstico y tratamiento del hiperaldosteronismo primario y secundario* y en la *hipopotasemia* cuando los suplementos de potasio no se consideren adecuados. La eplerenona ha demostrado reducir la morbilidad de los pacientes con disfunción ventricular izquierda tras un infarto agudo de miocardio (IAM), a dosis máxima de 50 mg adicional al tratamiento estándar

(IECA, diurético, bloqueador β -adrenérgico). La Food and Drug Administration estadounidense aprobó el uso de este fármaco para la HTA en 2002 y para la insuficiencia cardíaca tras IAM en octubre de 2003.

Cuidados de enfermería. Vigilar la aparición de signos y síntomas de hiperpotasemia, que incluyen: alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos y dolor abdominal), renales (oliguria y síndrome urémico), cardiocirculatorias (arritmia e hipotensión), neuromusculares (debilidad y parálisis) y respiratorias. La hiperpotasemia puede aparecer con mayor frecuencia en ancianos, en pacientes con insuficiencia renal y en diabéticos.

Bloqueadores de los canales de sodio (triamtereno y amilorida)

Mecanismo de acción. Actúan en el túbulo contorneado distal y principio del colector, bloqueando los canales de Na^+ de la membrana luminal de las células principales.

Acciones farmacológicas. Originan una excreción < 5% del sodio filtrado y una moderada diuresis, reducen la eliminación de potasio y elevan el pH urinario.

Farmacocinética. Se administran por vía oral con un efecto diurético máximo que se alcanza a las 2 h (triamtereno) y a las 6 h (amilorida). Sólo el triamtereno se transforma en el hígado y se elimina por vía renal, siendo su $t_{1/2}$ de eliminación de 2-4 h, la insuficiencia hepática y renal prolongan su actividad. La amilorida se elimina por orina sin metabolizar y su semivida es de 6-9 h.

Efectos adversos. Destaca la hiperpotasemia, aunque también se han descrito alteraciones gastrointestinales, neurológicas, dermatológicas y hematológicas.

Interacciones farmacológicas. Cuando se administran conjuntamente con IECA o AINE aumenta el riesgo de hiperpotasemia (tabla 28-3).

Aplicaciones terapéuticas. Su principal aplicación es potenciar el efecto de los diuréticos del asa y tiazidas en el tratamiento de la HTA y contrarrestar las pérdidas de potasio. La dosis usual en el adulto es de 5-20 mg/día (amilorida) y 100-300 mg/día (triamtereno). En la *fibrosis quística* la aplicación de amilorida por aerosol aumenta la hidratación de las secreciones respiratorias al inhibir la absorción de Na^+ en la superficie de las células epiteliales, con lo que mejora la depuración mucociliar y la expulsión de las secreciones.

Cuidados de enfermería. Vigilar cuidadosamente la aparición de signos y síntomas de hiperpotasemia con pruebas de laboratorio y electrocardiograma.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida)

Mecanismo de acción. Actúan predominantemente en el túbulo proximal inhibiendo la anhidrasa carbónica, con lo que se impide la reabsorción de NaHCO_3 .

Acciones farmacológicas. Aumentan la excreción de CO_3H^- y consecuentemente disminuyen la reabsorción de Na^+ y Cl^- . Debido a la mayor cantidad de Na^+ que llega a los túbulos distal y colector, aumentan la eliminación de K^+ , lo que conduce a una alcalinización de la orina y una acidosis metabólica moderada, de la que deriva su acción antiepiléptica. En el ojo la inhibición de la anhidrasa carbónica origina una disminución del humor acuoso.

Efectos adversos. En general son poco frecuentes, aunque moderadamente importantes. Los más característicos son *acidosis metabólica* (que puede ser grave en ancianos y diabéticos), *hipopotasemia*, *hipoglucemia*, *hipercalcemia*, *alteraciones hematológicas* (púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica, leucopenia) y *reacciones de hipersensibilidad*.

Interacciones farmacológicas. Véase la tabla 28-3.

Aplicaciones terapéuticas. Se administran por vía oral en dosis de 250-1.000 mg/día. Se utilizan muy poco como diuréticos; su indicación más común es en el *tratamiento agudo y crónico del glaucoma* por su capacidad para disminuir la formación de humor acuoso y la presión intraocular, en *ciertas formas de epilepsia* y en el llamado *mal de montaña*, ya que producen acidosis metabólica y estimulación respiratoria.

Cuidados de enfermería. Se vigilará cuidadosamente la producción de efectos adversos. En tratamientos largos se realizarán controles hematológicos, si se observara un descenso de los elementos formes, pérdida de audición o erupciones cutáneas se valorará la suspensión del tratamiento. Debido a la teratogenicidad potencial, no se recomienda su uso sobre todo durante el primer trimestre de la gestación.

Diuréticos osmóticos (manitol)

Son sustancias de bajo peso molecular, osmóticamente activas que filtran en el glomérulo y no se reabsorben en los túbulos. La urea y la glucosa hipertónica se comportan como diuréticos osmóticos, pero el más utilizado es el manitol. Producen sus efectos en el túbulo proximal, en la rama descendente del asa de Henle y en el túbulo colector.

Mecanismo de acción. Aumentan la osmolaridad en el interior del túbulo lo que provoca una disminución de la reabsorción del agua y del sodio.

Efectos adversos. *Edema*, *tromboflebitis*, *hipotensión*, *taquicardia*, *dolor anginoso* y *alteraciones electrolíticas*. En ocasiones pueden producir cefaleas, náuseas y vómitos. No debe administrarse a pacientes con insuficiencia cardíaca por el riesgo de que se produzca un edema pulmonar.

Aplicaciones terapéuticas. El uso principal del manitol es *para reducir la presión intracraneal e intraocular*, su distribución en el líquido extracelular aumenta la osmolaridad y estimula la salida de agua intracelular. También se emplea en el *tratamiento y la prevención del fracaso renal agudo y aumento de la eliminación renal por tóxicos*.

Cuidados de enfermería. El manitol no se absorbe por vía oral, por lo que se administra por vía intravenosa en sueros de 250 ml al 10-20% y antes se deben realizar dosis de prueba de 200 mg/kg en inyección muy lenta. Monitorizar estrechamente las constantes vitales, diuresis y signos de insuficiencia cardíaca. Asimismo, debe vigilarse con atención la osmolaridad y la concentración de sodio en plasma y en orina para evitar situaciones de hiponatremia o hipernatremia.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Mantener un cuidadoso registro de entradas y salidas de líquidos.
- El efecto adverso más relevante de los diuréticos de asa y de las tiazidas es la hipopotasemia, por lo que se realizarán controles periódicos del potasio plasmático.
- Recomendar a los pacientes tratados con diuréticos del asa y tiazidas la ingesta de alimentos con alto contenido de potasio.
- Se tendrá en cuenta que la administración conjunta de diuréticos de asa y tiazidas con glucósidos cardiotónicos aumenta el riesgo de toxicidad digitalica.
- Vigilar la aparición de signos y síntomas de hiperpotasemia cuando se administren diuréticos ahorradores de potasio.
- Observar los signos y síntomas de sobrecarga hídrica, causada por defecto en la diuresis en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, renal aguda y hepática.
- Controlar a los pacientes diabéticos por posibilidad de hiperglucemia.

- Vigilar el aumento de ácido úrico en pacientes con antecedentes de gota.
- Controlar la presión arterial principalmente en los pacientes con tratamiento antihipertensivo.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Arrazola M. Fármacos diuréticos. En: Castells S, Hernández M, editores. *Farmacología en enfermería*. 1.ª ed. Madrid: Harcourt; 2000. p. 233-40.
- Baliga RR, Ranganna P, Pitt B, Koellig TM. Spironolactone treatment and clinical outcomes in patients with systolic dysfunction and mild heart failure symptoms: a retrospective analysis. *J Card Fail*. 2006;12:250-6.
- Flórez J, Armijo JA. Fármacos diuréticos. En: Flórez J, editor. *Farmacología humana*, 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 835-50.
- Leonetti G, Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO, Calvo-Gómez C, Abete G. European Study Investigators Evaluation of long-term efficacy and acceptability indapamida SR in elderly hypertensive patients. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:37-46.
- Marhuenda E. Insuficiencia cardíaca congestiva. En: Bravo L, Marhuenda E. *Manual de farmacoterapia*. Madrid: Elsevier; 2005. p. 242-64.
- Marhuenda E. Tratamiento del edema. En: Bravo L, Marhuenda E. *Manual de farmacoterapia*. Madrid: Elsevier; 2005. p. 200-8.
- Mourad JJ, Waeber B, Zannad F, Lavilla M, Duru G, Andrejak M, Investigators of the STRATHE trial. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J Hypertens*. 2004;22:250-6.
- Muller K, Gamba G, Jaquet F, Hess B. Torasemide vs. Furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV efficacy and quality of life. *Eur J Fail*. 2003;5:793-801.
- Pérez-Accino CM, Velasco A. Diuréticos y anti-diuréticos. En: Velasco A, San Román L, Serrano J, Martínez-Sierra R, Cadavid I, editores. *Farmacología fundamental*. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2003. p. 461-73.
- Pitt B, Remme WJ, Zannad F, Neaton J, Martínez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309-21.
- Robinson DM, Wellington K. Indapamide sustained release: a review of its use in the treatment of hypertension. *Drugs*. 2006;66:257-71.
- Vargas O, Staegemann E, Wagner D, Von Heymann C, Martin M, Morgera S, Spies C. Torasemida versus furosemida after continuous renal replacement therapy due to acute renal failure in cardiac surgery patients. *Ren Fail*. 2005;27:385-92.



CASOS CLÍNICOS

67. Paciente de 70 años diagnosticada de insuficiencia cardíaca, en tratamiento con furosemida y digoxina. Ingresa en el servicio de urgencias por un cuadro de vómitos y diarrea de varios días de duración, y refiere debilidad y malestar general. En la exploración se observa una disminución de los reflejos, calambres musculares, pulso rápido e irregular y disminución de la presión arterial. ¿Qué patología justifica esta sintomatología?
68. ¿Cuál sería el tratamiento indicado?
69. ¿Qué medidas preventivas deberían incluirse?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

163. Los diuréticos de techo alto o máxima eficacia actúan en:
- La porción inicial del túbulo contorneado distal.
 - En la rama descendente del asa de Henle.
 - En la porción final del túbulo proximal.
 - En el túbulo colector.
 - En la rama ascendente del asa de Henle.
164. De las reacciones adversas que citamos a continuación, ¿cuál destacaría producida por los diuréticos de asa?:
- Arritmias cardíacas.
 - Hipopotasemia.

- c) Cefaleas.
- d) Diarreas y vómitos.
- e) Hiperpotasemia.

165. ¿Cuál de las siguientes aplicaciones terapéuticas de las tiazidas es cierta?:

- a) En urgencias hipertensivas.
- b) En el edema agudo de pulmón.
- c) En la hipertensión arterial.
- d) En circunstancias en que se requiera forzar la diuresis.
- e) Todas son ciertas.

166. La furosemida está clasificada como un diurético:

- a) De «techo alto» o máxima eficacia.
- b) De «techo bajo» o eficacia media.
- c) Inhibidor de la aldosterona.
- d) Bloqueador de los canales de sodio.
- e) Inhibidor de la anhidrasa carbónica.

167. La administración conjunta de furosemida y digoxina es especialmente peligrosa porque produce:

- a) Ototoxicidad.
- b) Nefrotoxicidad.
- c) Aumenta el riesgo de arritmias.
- d) Hiperpotasemia.
- e) Hiperglucemia.

168. La administración conjunta de diuréticos de asa y tiazidas con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) puede ocasionar:

- a) Disminución del efecto antihipertensivo.
- b) Ototoxicidad.
- c) Hipoglucemia.
- d) Hiperpotasemia.
- e) Ninguno de los efectos citados.

FLUIDOTERAPIA

J.A. de la Rubia de la Rubia, J.M. Pérez Rodríguez y J.A. Martín Conde

OBJETIVOS

- Conocer la distribución de agua y electrolitos en el organismo.
- Enumerar las pérdidas hidroelectrolíticas y sus necesidades diarias.
- Describir las indicaciones de la fluidoterapia.
- Describir los distintos tipos de soluciones en fluidoterapia.
- Describir los principales trastornos hidroelectrolíticos y su tratamiento.

FLUIDOTERAPIA

Definición e importancia

La fluidoterapia intravenosa constituye una de las medidas terapéuticas más importantes y más frecuentemente utilizada en los ámbitos hospitalario y extrahospitalario. Su objetivo primordial consiste en la corrección del equilibrio hidroelectrolítico alterado, hecho habitual en pacientes en situación crítica. Su utilización constituye un tratamiento de vital importancia, y habitualmente se conoce mal y está inflavorada a pesar de que el manejo de este tipo de tratamiento requiere unos conocimientos precisos sobre la distribución de los líquidos corporales y de la fisiopatología de los desequilibrios hidroelectrolíticos y ácido-básico (tabla 29-1). El conocimiento de estos fundamentos permitirá adoptar las medidas oportunas en cada circunstancia eligiendo de forma correcta el tipo de solución intravenosa y el ritmo de administración adecuados para cada circunstancia.

Composición y distribución de los líquidos en el organismo

Resulta imprescindible conocer no sólo la composición cuantitativa del organismo (tabla 29-2), sino también la distribución del agua corporal en el mismo (tabla 29-3). Cualitativamente, la composición química del líquido intracelular y del líquido extracelular es muy parecida. En ambos compartimentos las concentraciones de electrolitos son muy diferentes (tabla 29-4); sin embargo, las concentraciones de iones en ambos compartimentos son tales que ambas partes son eléctricamente neutras. Las concentraciones de los solutos determina la osmolaridad de los fluidos corporales, que es de $290 \text{ mOsm/l} \pm 10 \text{ mOsm/l}$. La del líquido intersticial es semejante a la del líquido intracelular; en cambio, la osmolaridad del plasma (debido a su alto contenido en proteínas) es ligeramente mayor a la del intersticio y a la intracelular.

Las necesidades básicas de agua y de electrolitos se enumeran en la tabla 29-5, y las pérdidas hidroelectrolí-

TABLA 29-1. Parámetros clínicos útiles

Parámetros	Valor
pH	7,35-7,45
PaCO ₂	35-45 mmHg
HCO ₃ ⁻	21-28 mEq/l
PaO ₂	80-100 mmHg
Na ⁺	135-145 mEq/l
K ⁺	3,5-5 mEq/l
Cl ⁻	98-106 mEq/l
Anión GAP	8-12
Ácido láctico	0,6-17 mmol/l

TABLA 29-2. Composición cuantitativa del organismo

Agua corporal total
Intracelular (40%)
Extracelular (20%)
Líquido plasmático (5%)
Líquido intersticial (15%)
Masa magra corporal (20%)
Piel y tejidos óseos
Compartimento proteico (15%)
Muscular
Visceral
Compartimento graso (20-25%)

TABLA 29-3. Distribución del agua en el organismo

	Volumen (l)	Peso corporal (%)
Agua extracelular	14	18
Plasma	3	3
Intersticial	11	15
Agua transcelular	1	2
Agua intracelular	30	40
Agua corporal total	45	60

ticas, fisiológicas u obligadas se exponen en la tabla 29-6. Las pérdidas patológicas son aquellas que presenta el sujeto en función de su enfermedad, tratamiento quirúrgi-

TABLA 29-4. Concentraciones de electrolitos en el organismo

Intracelular
Contiene grandes cantidades de K ⁺ , fosfatos, Mg ²⁺ , proteínas y pequeñas cantidades de Na ⁺ , Ca ²⁺ , Cl ⁻ y HCO ₃ ⁻
Extracelular
Contiene grandes cantidades de Na ⁺ , Ca ²⁺ , Cl ⁻ y HCO ₃ ⁻

co, taquipnea o fiebre (el aumento de 1 °C durante 24 h produce una pérdida adicional de 250 ml).

Indicaciones de la fluidoterapia intravenosa

Las indicaciones de la fluidoterapia van a ser todas aquellas situaciones en las que existe una grave alteración de la volemia, del equilibrio hidroelectrolítico, o de ambos, y que requieran medidas de actuación encaminadas a restaurar la volemia y el equilibrio alterado. Asimismo, se utiliza como vehículo para la dilución de otros fármacos. Principalmente, la fluidoterapia supone un tratamiento necesario en casos de *shock* hipovolémico, trastornos digestivos graves y trastornos renales y metabólicos.

Tipos de soluciones utilizadas en fluidoterapia: clasificación y características

En función de la distribución de los líquidos en el organismo y según su capacidad para atravesar las barreras de separación entre los distintos compartimentos corporales, los fluidos utilizados se pueden clasificar en: *a*) cristaloideos: soluciones que contienen agua, electrolitos y/o azúcares en diferentes proporciones. Pueden ser soluciones hipotónicas, isotónicas o hipertónicas respecto al plasma, según sea la concentración de iones o glucosa (osmolaridad) que posean. En la tabla 29-7 se relacionan las indicaciones de las diferentes soluciones cristaloideas y en la tabla 29-8 su composición y características químicas, y *b*) coloides: soluciones que poseen moléculas de elevado peso molecular, que ejercen una presión oncótica sobre el agua intravascular y evitan su rápida eliminación, lo que contribuye a mantener el volumen plasmático y la presión arterial. Se les suele denominar también sustancias «expansoras del plasma» y pueden ser naturales (albúmina) o artificiales (dextranos, hidroxi-etilalmidón y gelatinas). En la tabla 29-9 se describen las características, indicaciones y reacciones adversas de los diferentes expansores del plasma.

Las indicaciones para el empleo de fluidos cristaloideos o coloides están influenciadas por los objetivos clínicos a alcanzar. Los cristaloideos están claramente indicados en situaciones en las que el interés es el restablecimiento hidroelectrolítico o mineral, con consideraciones diversas en cuanto a la naturaleza del trastorno, tiempo de su producción y enfermedad de base del enfermo.

TABLA 29-5. Necesidades diarias básicas (para un peso de \pm 70 kg)

H ₂ O (ml/kg)		Na ⁺ (mEq)	Cl ⁻ (mEq)	K ⁺ (mEq)	Glucosa (g)	Acetato (mEq)
Normal	Postoperatorio					
25-30	40-50	280	250	55	75-150	110

TABLA 29-6. Pérdidas fisiológicas u obligadas (para un peso de \pm 70 kg)

Pérdidas urinarias/día	
H ₂ O	900-1.000 ml
Na ⁺	50-80 mEq
K ⁺	40 mEq
Cl ⁻	90-120 mEq

Pérdidas insensibles/día	
Se pierden entre 800-1.000 ml de H ₂ O libre	

Complicaciones derivadas de la sueroterapia

Las principales complicaciones debidas al volumen perfundido en la fluidoterapia son: insuficiencia cardíaca, edema agudo de pulmón y edema cerebral.

Estas complicaciones pueden evitarse mediante el recambio adecuado de catéteres, la correcta selección del fluido, adecuando el volumen de los líquidos al contexto clínico del paciente, la monitorización y el seguimiento

del paciente, así como la aplicación de una técnica depurada.

Normas generales para la administración intravenosa de fluidoterapia

No existe un protocolo general de fluidoterapia intravenosa para cada cuadro clínico. Las pautas de fluidos se deben ajustar de forma individual para cada paciente:

- Pautar líquidos en función de los déficits calculados.
- Seleccionar adecuadamente el fluido para cada situación clínica.
- Ajustar los fluidos especialmente en situaciones de insuficiencia orgánica (insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal aguda, insuficiencia hepática).
- Realizar control diario de líquidos, para ajustarlos según aporte y pérdidas.
- Evitar soluciones hipotónicas en situaciones de hipovolemia porque incrementan el volumen extravascular.

TABLA 29-7. Tipos de sueros. Indicaciones en la práctica clínica

Tipo de suero	Indicaciones
Soluciones NO electrolíticas normotónicas Glucosa 5%	Situaciones de deshidratación intracelular donde se debe administrar agua
Soluciones NO electrolíticas hipertónicas Glucosa 10% Glucosa 20% Glucosa 40%	Situaciones de hiperhidratación intracelular Elaboración de mezclas de nutrición parenteral
Soluciones electrolíticas hipotónicas NaCl 0,49% NaCl 0,3%	Para situaciones de hiperosmolaridad extracelular
Soluciones electrolíticas normotónicas NaCl 0,9% (suero fisiológico)	Como expansor de volumen en pacientes con hipovolemia Poco útil para mantener un balance de fluidos en enfermos con importantes pérdidas de Na ⁺ (diarreas, SNG)
Glucosalino 0,33%	Para el mantenimiento del equilibrio de líquidos en pacientes normovolémicos y normosódicos
Lactato de Ringer	Expansor extracelular con electrolitos. Ideal en la fluidoterapia de las primeras 48 h del paciente postoperado
Bicarbonado sódico 1/6 M	Para expansión del volumen extracelular en enfermos acidóticos
Soluciones electrolíticas hipertónicas NaCl 2%	Situaciones de hiperhidratación intracelular

TABLA 29-8. Composición de los fluidos empleados con mayor frecuencia*

Tipo de suero	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Ca ²⁺	Glucosa (g/l)	Kcal/l	Lactato	Bicarbonato	Osmolaridad (mOsm/l)
Glucosa 5%	—	—	—	—	50	200	—	—	278
Glucosa 10%	—	—	—	—	100	400	—	—	555
Glucosalino 0,3%	51	—	51	—	33,3	133	—	—	285
Glucosalino 5%	154	—	154	—	50	200	—	—	585
NaCl 0,3%	51,4	—	51,4	—	—	—	—	—	103
NaCl 0,45%	77	—	77	—	—	—	—	—	154
Fisiológico (NaCl 0,9%)	154	—	154	—	—	—	—	—	308
NaCl 2%	342	—	342	—	—	—	—	—	648
Lactato de ringer	131	5,36	131	3,67	0-10	0-340	27	—	280
Ringer	147	4	155	4,5	0-10	0-340	—	—	309
Bicarbonato sódico 1/6 M	166	—	—	—	—	—	—	166	333
Bicarbonato sódico 1 M	1.000	—	—	—	—	—	—	1.000	2.000

* La composición de los sueros puede variar según el laboratorio fabricante. Consultar siempre la ficha técnica.

TABLA 29-9. Características de los coloides comercializados en España

	Albúmina	Dextrano	Hidroxietilalmidón	Gelatina
Origen	Plasma	Polímero sacarosa	Almidón maíz	Colágeno animal
%	5-20	6	6	3,5-4
Peso molecular (D)	69.000	40.000	40.000-200.000	30.000
Efectos adversos	Anafilácticas (0,011%) Riesgo de infección viral y priones	Anafilácticas (0,1%) Aumento de la viscosidad (oliguria)	Diferencias según el grado de sustitución molar (GSM) y ratio C ₂ /C ₆ Anafilácticas (0,047%) Aumento de amilasas Acumulación de alteración de la coagulación	Anafilácticas (0,85%/0,278)
Efectos hemostasia (todos producen hemodilución)	Efecto heparina	Disminución de η e interfiere en el tiraje Disminución del factor VIII y vW	<ul style="list-style-type: none"> Disminución del factor VIII y vW cuanto mayor PM y días de tratamiento Dosis máxima según PM 	Aumento de η (inhibición de la agregación plaquetaria) Riesgo de encefalopatía espongiiforme

- Evitar soluciones glucosadas en enfermos neurológicos, pues pueden favorecer la aparición de edema cerebral.
- Controlar con frecuencia la velocidad y regularidad de las perfusiones.
- Mantener la máxima asepsia al manipular las vías intravenosas, especialmente si son vías venosas centrales.
- Monitorizar hemodinámicamente a pacientes con enfermedades crónicas sometidos a fluidoterapia intensi-

va: presión arterial, diuresis/h, frecuencia cardíaca, presión venosa central, ionograma, osmolaridad, etcétera.

Monitorización en fluidoterapia

El empleo de soluciones intravenosas implica riesgos importantes, por lo que se requiere una continua evaluación de la situación hemodinámica del paciente, valorando especialmente la aparición de signos de sobrepor-

tación de agua o electrolitos. En la práctica, la monitorización puede efectuarse con dos elementos de juicio: signos clínicos y datos de laboratorio.

Valoración de los signos clínicos

Monitorizar en todos los pacientes, con una frecuencia que dependerá de la gravedad del estado clínico: diuresis, frecuencia cardíaca, presión arterial, frecuencia respiratoria, temperatura, nivel del estado de alerta, signos de hipervolemia (ingurgitación yugular, crepitantes basales, aparición de tercer ruido cardíaco, edemas, presión venosa central elevada) y signos de hipovolemia (sequedad de piel y mucosas, pérdida de turgencia tisular y pliegue cutáneo (+), ausencia/debilidad pulsos distales).

Datos de laboratorio

Se deben realizar estudios analíticos, según el estado clínico del paciente: *a)* concentración plasmática de glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio y cloro; *b)* gasometría arterial, y *c)* relación nitrógeno ureico/creatinina; *d)* osmolaridad plasmática. Los datos de mayor valor son los iones séricos y la osmolaridad.

Estrategias de mejora en la administración intravenosa de potasio

Estas estrategias se recogen en la tabla 29-10. La administración de potasio por vía intravenosa directa sin dilución previa produce hiperpotasemia, y ésta puede producir bloqueo y parada cardíacos. Se han notificado casos de muerte por esta causa. Las ampollas de cloruro potásico intravenoso deben administrarse siempre diluidas en volúmenes importantes de solución intravenosa (máximo 40 mEq/l) y a la velocidad adecuada evitando siempre la administración en bolo. Al preparar la solución intravenosa debe mezclarse bien la bolsa o el frasco en el que se diluye para evitar que quede una capa en el fondo (por la mayor densidad del cloruro potásico concentrado respecto a la solución en la que se diluye), y que sea administrado en elevada concentración. Con el objetivo de garantizar la seguridad del paciente y prevenir errores en la administración intravenosa de potasio, y en respuesta a los casos de muerte documentados, la Joint Comission recomienda adoptar estrategias de mejora para reducir el riesgo de afectación.

PRINCIPALES TRASTORNOS HIDROELECTROLÍTICOS

Alteraciones en el equilibrio del sodio

Hiponatremia ($\text{Na}^+ < 135 \text{ mEq/l}$)

El tratamiento depende de la importancia de la hiponatremia, su repercusión clínica y trastornos subyacentes: *a)* con $\text{Na}^+ > 120\text{-}125 \text{ mEq/l}$ y asintomática, no es preciso

TABLA 29-10. Estrategias de mejora en la administración intravenosa de potasio

Seleccionar en los formularios de los hospitales el inyectable con menos cantidad de potasio (p. ej., si hay que elegir entre el de 10 mEq y el de 20 mEq, seleccionar el de 10 mEq). Si se precisaran dos presentaciones, no almacenar la más concentrada en los botiquines de planta

No almacenar ampollas de potasio en los botiquines de las unidades de hospitalización en los hospitales. Esto no siempre es posible en los servicios especiales como las unidades de cuidados intensivos, urgencias o quirófano, pero si se consigue que esté solamente en estas unidades el riesgo de error disminuye. Debe almacenarse separado del cloruro sódico al 0,9% para evitar confusiones

En las instrucciones de administración de potasio intravenoso, debe figurar con claridad la recomendación de «Administrar siempre diluido»

Cuando sea posible, hay que centralizar la preparación de la mezcla intravenosa de potasio diluido en la farmacia del hospital, con los correspondientes controles de calidad, ya que la petición (por parte de los médicos) de concentraciones inusuales, puede ser otro factor de riesgo añadido. En el caso de que sea preparado en las unidades de hospitalización, siempre otra enfermera o un médico debe revisar los cálculos y la forma de preparación

Eliminar los porcentajes y poner sólo los miliequivalentes de potasio por ampolla para diferenciar mejor la diluida y la concentrada, es también una medida necesaria en la que la industria farmacéutica puede colaborar

infundir suero salino hipertónico y es suficiente con tratar los trastornos de base; *b)* con $\text{Na}^+ < 120 \text{ mEq/l}$ o si la hiponatremia es sintomática, hay que elevar el Na^+ hasta cifras más seguras ($\text{Na}^+ > 120\text{-}125 \text{ mEq/l}$) mediante la infusión de salino hipertónico.

La cantidad de Na^+ necesario se puede calcular según la fórmula: $\text{Na}^+_{\text{administrar}} (\text{mEq}) = 0,6 \times \text{peso corporal (kg)} \times (\text{Na}^+_{\text{deseado}} - \text{Na}^+_{\text{actual}})$. Estos mEq de Na^+ pueden prepararse con ampollas de 10 ml de NaCl al 20% (cada ampolla tiene 34 mEq de NaCl) y, salvo cuando exista depleción del volumen extracelular, se vehicularán en el menor volumen posible (200 ml de suero salino al 0,9%). Cuando existe depleción de volumen los mEq de Na^+ calculados se vehicularán en el suero salino isotónico que se infunde para corregirla. En ocasiones, cuando se resuelve la depleción de volumen, cesa el estímulo para la secreción de ADH, produciéndose una rápida excreción del exceso de agua y normalización del Na_p^+ . La corrección de la hiponatremia debe ser lenta para evitar la deshidratación neuronal y la mielinolisis pontina. Como orientación se puede reponer la mitad de los mEq calculados en 12 h, realizando controles analíticos periódicos. No es aconsejable que el Na_p^+ aumente a un ritmo superior a 0,5-1 mEq/l/h. Cuando el Na_p^+ es $> 125 \text{ mEq/l}$, la corrección se hará más lentamente, sin precisar aporte de suero salino hipertónico.

En los estados edematosos (cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca y síndrome nefrótico) hay que intentar, en primer lugar, realizar determinaciones negativas y mejorar el volumen circulante efectivo, pues frecuentemente con estas medidas la hiponatremia se corrige. En la insuficiencia cardíaca los diuréticos de asa, los fármacos vasoactivos y los vasodilatadores son útiles para aumentar el gasto cardíaco y, por tanto, el volumen circulante efectivo. Cuando aumenta el volumen circulante efectivo, disminuye la secreción de hormona antidiurética (ADH) y se corrige la hiponatremia. La secreción inadecuada de ADH (SIADH) con hiponatremia importante se trata con suero salino hipertónico, y en ocasiones es necesario el empleo concomitante de furosemida. El SIADH crónico se trata con restricción hídrica, dieta rica en Na^+ y, ocasionalmente, con dosis bajas de furosemida y antagonistas de la acción de la ADH: litio o demecloretetraciclina (600-1.200 mg/24 h).

Hipernatremia

Representa hiperosmolaridad, puesto que el Na^+ es el principal determinante de la Osm_p . Cuando los osmoreceptores hipotalámicos detectan un aumento de la Osm_p , se estimula la secreción de ADH y se pone en marcha el mecanismo de la sed, obteniéndose como resultado una retención de agua y normalización de la concentración plasmática de Na^+ . La sed es el mecanismo más efectivo para evitar la hipernatremia; por tanto, ésta ocurrirá en niños que todavía no demandan agua, pacientes con hipodipsia, adultos con disminución del nivel de conciencia, personas sin libre acceso al agua o ancianos cuyo mecanismo de la sed es menos eficaz. El tratamiento se basa en el aporte de agua libre, o NaCl hipotónico, para corregir la hipernatremia, normalizar el estado del volumen plasmático y, cuando es posible, controlar las causas etiológicas (tabla 29-11).

Alteraciones en el equilibrio del potasio

Hipopotasemia

El K^+ plasmático no es un buen índice de las pérdidas del K^+ corporal total, ya que hay que considerar la existencia de factores que alteran la distribución del K^+ en el espacio intra y extracelular (acidosis, alcalosis, hiperosmolaridad). Asumiendo que esta distribución no está alterada, cada mEq/l de descenso en el K_p^+ representa unas pérdidas de 200-400 mEq de K^+ corporal total. Existen varios preparados para uso oral o intravenoso. (KCl , ascorbato potásico, fosfato potásico, citrato, etc.); cuando coexisten alcalosis metabólica y depleción de Cl (vómitos, diuréticos, etc.) es preferible utilizar KCl , pero si, por el contrario, hay acidosis metabólica conviene emplear citrato o aspartato potásico.

La vía de administración depende de la importancia de la hipopotasemia y del estado clínico del paciente: en valores de entre 2,5 y 3,5 mEq/l basta con corregir el trastorno subyacente y aportar 60-80 mEq/día de K^+ por vía

TABLA 29-11. Tratamiento de la hipernatremia

1. Corrección del déficit de agua
El agua libre que es necesario aportar para alcanzar la concentración de Na^+ deseado se puede calcular mediante la siguiente fórmula:
$$\text{Déficit de agua} = [0,6 \times \text{Peso corporal (kg)} \times \text{Na}_p^+ \text{ actual}] - [0,6 \times \text{Peso corporal (kg)}] / \text{Na}_p^+ \text{ deseado}$$

*Al volumen calculado hay que añadir las pérdidas insensibles estimadas (800-1.000 ml/24 h)
2. Adecuar el estado de volumen
 - Si existe normovolemia (pérdidas puras de agua), el déficit de agua calculado para corregir la hipernatremia se administrará en su totalidad en forma de agua. Si el paciente está consciente y la hipernatremia es leve, puede administrarse el agua por vía oral. En caso contrario se empleará suero glucosado al 5-10%, o suero salino hipotónico (0,45%) por vía intravenosa
 - Si hay depleción de volumen (pérdida de agua y Na^+) hay que aportar suero glucosalino o salino al 0,9% para corregirlo. El suero salino isotónico no aporta agua libre, por lo que además habrá que administrar el déficit de agua calculado en forma de glucosado al 5-10%. El suero glucosalino aporta las dos terceras partes de agua libre, por lo que si el déficit de agua calculada es de 2 l, administrando 3 l se corregirá la hipernatremia
 - Si existe sobrecarga de volumen y la función renal es normal, deben emplearse *diuréticos* y reemplazar la diuresis con agua libre. Cuando existe insuficiencia renal, el tratamiento correcto es la diálisis
3. Velocidad de corrección de la hipernatremia
 - Debe hacerse lentamente para evitar el edema cerebral favorecido por la retención intraneuronal de sustancias osmóticamente activas. El déficit de agua calculado debe administrarse en no menos de 48 h. El Na_p^+ no debe descender más de 15 mEq/l cada 10 h
4. Tratamiento etiológico

oral; con valores $< 2,5 \text{ mEq/l}$, o sintomática y hay deterioro del nivel de conciencia es preferible la vía intravenosa central. Cuando se utiliza una vía periférica no deben emplearse concentraciones superiores a 60 mEq/l por el riesgo de flebitis. Es conveniente que la velocidad de administración no supere los 20 mEq/h . Si la hipopotasemia pone en peligro la vida del paciente (arritmias, intoxicación digitalita, parálisis, etc.) debe realizarse monitorización cardíaca y la velocidad de administración no debe sobrepasar los 40 mEq/h por vía central. La corrección de una acidosis metabólica puede agravar la hipopotasemia, por lo que es necesario controlar las concentraciones de K^+ .

Hiperpotasemia ($\text{K}_p^+ > 5 \text{ mEq/l}$)

Es una situación poco frecuente cuando la función renal es normal, debiéndose descartar en estos casos iatrogenia medicamentosa, redistribución de K^+ al espacio

TABLA 29-12. Tratamiento de la hiperpotasemia

Producto	Mecanismo de acción	Dosis	Comienzo	Duración
Gluconato cálcico al 10% o cloruro cálcico (doble dosis)	Antagonizan los efectos del K ⁺ sobre la membrana celular	1 ampolla (10 ml) en 2 min y repetir a los 5 min	Pocos minutos	< 1 h
HCO ₃ Na 1 M	Introduce K ⁺ en el interior celular	50-100 mEq i.v. en 15-30 min	30 min	Pocas horas
Glucosa con insulina de acción rápida	Introduce K ⁺ en el interior celular	500 ml de glucosa al 20% con 15 U de insulina (tiempo de infusión)	30 min	6 h
Resincalcio	Elimina K ⁺ del organismo por vía digestiva	Oral: 20-50 g/8 h Enema: 50-100 g en 200 ml de agua	1 h	12 h
Furosemida	Elimina K ⁺ del organismo por vía renal	Según función renal	30 min	Horas
Diálisis	Elimina K ⁺ del organismo por diálisis peritoneal o hemodiálisis	Preferible hemodiálisis	Minutos	Horas

extracelular y alguna forma de hipoaldosteronismo. En cuanto al tratamiento (tabla 29-12), cuando no exista correlación entre las concentraciones de K_p⁺ y las alteraciones electrocardiográficas, siempre deben prevalecer estas últimas a la hora de establecer un plan terapéutico. Por ejemplo, una hiperpotasemia de 7 mEq/l debe considerarse como grave si se manifiesta con taquicardia ventricular y como tal debe tratarse.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Amado JA, Flórez J. Expansores plasmáticos. Nutrición artificial. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. Farmacología humana. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 851-862.
- Cea-Calvo M, Martínez A, Álvaro J. Trastornos hidroelectrolíticos. En: Blanco-Echevarría A, Cea-Calvo L, García-Gil ME, Menassa A, Moreno-Cuerda VJ, Muñoz-Delgado G, et al., editores. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. 5.ª ed. Madrid; 2003. p. 677-698.
- Centro de Investigación para la Seguridad Clínica de los Pacientes. Fundación Aveds Donabedan y Mafre Medicina, editores. Riesgo del potasio intravenoso. Alerta de Seguridad en Atención Sanitaria, n.º 3 (consultado 10/07/2006). Disponible en: http://www.fadq.org/default_principal.asp?cidioma=2
- Haynes GR, Berman KE. Fluid Resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med. 2004;351:1905-8.
- Heitz U, Horne M. Guía de bolsillo. Fluidos, electrolitos y equilibrio ácido-base. 5.ª ed. Madrid: Elsevier España; 2006.
- Joint Commission on accreditation of healthcare Organizations. 2004. National Patient Safety Goals (consultado 10/07/2006). Disponible en: http://www.jointcommission.org/PatientSafety/NationalPatientSafetyGoals/04_npsgs.htm
- Malick LB. Desequilibrios hídricos, electrolíticos y ácido-base. En: Lewis SM, Heitkemper MM, Dirksen SR, editores. Enfermería medicoquirúrgica. 6.ª ed. Madrid: Elsevier España; 2004. p. 338-67.
- Mosquera JM, Galdós P. Farmacología clínica para Enfermería. 4.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España; 2005.
- Mulvey MA. Equilibrios y desequilibrios de líquidos y electrolitos. En: Smeltzer SC, Bare BG, editores. Brunner y Suddarth. Tratado de enfermería médico-quirúrgica. 9.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2002. p. 230-78.
- Muñoz MA, Jaime LF, Pérez A, García A, Gómez A. Fluidoterapia intravenosa en urgencias y emergencias. Disponible en: <http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/Manual%20de%20urgencias%20y%20Emergencias/fluido.pdf>.
- Roberts I, Alderson P, Bunn F, Chinnock P, Ker K, Schierhout G. Coloides versus cristaloides para la reanimación con líquidos en pacientes en estado crítico (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006, Número 3. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en URL: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 3. Chichester, Reino Unido: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Singer G, Brenner B. Alteraciones de líquidos y electrolitos. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, editores. Harrison: Principios de Medicina Interna. 16.ª ed. México: McGraw-Hill-Interamericana; 2006. p. 285-306.
- Sweetman SC. Martindale: guía completa de consulta farmacoterapéutica. Barcelona: Pharma Editores; 2002.



CASOS CLÍNICOS

70. Paciente varón de 45 años de edad sin antecedentes patológicos de interés. Presenta un cuadro de diarrea de más de 16 días de duración, náuseas, cefaleas, bradipsiquia y obnubilación. Los datos bioquímicos más destacados son: natremia de 117 mmol/l; osmolaridad en orina baja. Signos vitales: presión arterial: 100/45 mmHg; frecuencia cardíaca: 86/min, y frecuencia respiratoria: 24/min. ¿Qué actitud terapéutica se deberá adoptar?

71. Mujer de 65 años que es traída al servicio de urgencias ante la creciente debilidad y estado febril que presenta desde hace 4 días, durante los cuales refiere haberse encontrado asténica, y haber presentado episodios intensos de vómitos y diarreas. Entre los antecedentes personales destaca: artritis reumatoide grave, tratada actualmente con prednisona 20 mg/día, e hipertensión, tratada con hidroclorotiazida 50 mg/día. El examen físico revela un mal aspecto general, rasgos cushingnoides, mucosas secas y pobre turgencia de piel. Los signos vitales incluyen: presión arterial 120/70; 100 lat/min; 18 resp/min y temperatura de 39 °C. Datos analíticos: Na⁺ 130 mEq/l; K⁺ 2,8 mEq/l; Cl⁻ 93 mEq/l; pH 7,56; PaCO₂ 44 mmHg; HCO₃⁻ 38 mEq/l, y BUN 28 mg/dl. La orina de 24 h revela una concentración de Na⁺ y de K⁺ de 179 mEq/l y 74 mEq/l, respectivamente. El electrocardiograma presenta una onda U. ¿Cuál sería el tratamiento recomendado de la hipopotasemia?
72. Mujer de 68 años, de 60 kg de peso, admitida en urgencias con síntomas de obnubilación, debilidad y náuseas. Hace 2 semanas comenzó un tratamiento con furosemida (40-0-20 mg). En la exploración destaca una pobre turgencia de la piel, hipotensión ortostática, y no presenta edema periférico. Datos analíticos: Na⁺ 121 mEq/l; K⁺ 3.1 mEq/l; Na⁺_{orina} 52 mEq/l, y osmolalidad_{urinaria} 290 mOsm/kg. ¿Cuál es el diagnóstico y la etiología más probable en esta paciente?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

169. Uno de los siguientes enunciados sobre la fluidoterapia no es correcto; señálelo:

- La fluidoterapia está indicada en aquellas situaciones en las que existe una grave alteración de la volemia.
- La fluidoterapia de reposición consiste en la administración de H₂O y electrolitos, acompañados de hidratos de carbono (generalmente glucosa) para mantener la osmolaridad del producto administrado en la cantidad necesaria para cubrir las necesidades diarias.
- La fluidoterapia no presenta efectos adversos de interés.
- La fluidoterapia constituye un vehículo para la administración de medicamentos.
- Permite la corrección de trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base.

170. El mayor porcentaje de agua corporal corresponde al:

- Agua extracelular.
- Agua plasmática.
- Agua intersticial.
- Agua transcelular.
- Agua intracelular.

171. Un litro de suero fisiológico contiene:

- 134 mEq de Na⁺.
- 34 mEq de Na⁺.
- 154 mEq de Na⁺.
- 154 mEq de Na⁺ y de K⁺.
- 290 mEq de Na⁺.

172. Para la valoración del estado de la volemia es importante:

- El estado de turgencia tisular.
- La ingurgitación yugular.
- La presión arterial y el pulso.
- El estudio iónico de la sangre.
- Todas son importantes.

173. Respecto a la administración de potasio para corregir una hipopotasemia, señale la opción incorrecta:

- Si la hipopotasemia es de 2,5-3,5 mEq/l basta con corregir el trastorno subyacente y aportar 60-80 mEq/día de K⁺ vía oral.
- Cuando se utilice una vía periférica no deben emplearse concentraciones superiores a 60 mEq/l por el riesgo de flebitis.
- La velocidad de administración debe ser mayor de 20 mEq/h.
- La corrección de una acidosis metabólica puede agravar la hipopotasemia, por lo que es necesario controlar las concentraciones de K⁺.
- Las presentaciones comerciales suelen ser: vial de 20 ml, 2 M (40 mEq/vial) y vial de 5 ml, 2 M (10 mEq/vial).

174. Señale el enunciado incorrecto:

- a) $[\text{Na}^+]_p$, 135-145 mEq/l.
- b) $[\text{K}^+]_p$, 3,5-5 mEq/l.
- c) Puede adicionarse cloruro potásico al suero glucosado.
- d) En el coma hiperosmolar no cetósico hay que controlar estrechamente el potasio.
- e) La osmolaridad plasmática es de 320 mOsm/l.

BRONCODILATADORES, ANTITUSÍGENOS MUCOLÍTICOS Y EXPECTORANTES: antiinflamatorios y preventivos de la inflamación

F. Rupérez Padrón y J. Abreu González

OBJETIVOS

- Recordar las distintas acciones farmacológicas de los broncodilatadores y relacionarlas con sus efectos adversos.
- Conocer los cuidados de enfermería en la administración de fármacos por vía inhalatoria.
- Describir los efectos adversos de los anticolinérgicos.
- Señalar los distintos fármacos antitusígenos y sus principales efectos adversos.
- Enumerar los principales fármacos mucoactivos y sus efectos adversos.

INTRODUCCIÓN

La respiración es un proceso complejo en el que intervienen diferentes estructuras anatómicas, encargadas de transportar el aire enriquecido con oxígeno desde el exterior, calentarlo, filtrarlo y humidificarlo, hasta el espacio alveolar, donde se va a llevar a cabo el proceso de intercambio gaseoso (oxigenación y eliminación de anhídrido carbónico), conocido como *hematosis*. El organismo requiere, para su adecuado funcionamiento, el continuo aporte de oxígeno y la eliminación del dióxido de carbono originado en el metabolismo endógeno. De ello se encarga el aparato respiratorio, constituido por un sistema de tubos conductores, ramificados en forma de árbol (bronquios y bronquiolos), que terminan en los alvéolos, los cuales se encuentran rodeados por una densa malla de capilares sanguíneos donde se realiza el intercambio gaseoso. Es importante destacar que los bronquios están constituidos por una parte externa cartilaginosa, una interna mucosa y otra intermedia muscular. Esta última está constituida por fibras musculares lisas, dispuestas de forma concéntrica, responsables de mantener el tono bronquial fisiológico, tanto constrictor como dilatador.

El control de la respiración se realiza, de forma subconsciente y automática, en el centro respiratorio situado en el bulbo raquídeo. Quimiorreceptores emplazados en el propio bulbo y en las arterias aorta y carótida, perciben los cambios en el pH de la sangre arterial, la disminución de la concentración de oxígeno y el incremento del anhídrido carbónico. Estas alteraciones provocan cambios en el ritmo y la profundidad de las respiraciones, con el fin de corregir y normalizar estos valores. Intervienen también unos receptores, situados en los músculos

respiratorios, que responden a estímulos como su estiramiento. Además, toda esta información puede ser analizada por la corteza cerebral, permitiendo fenómenos como la tos, la ventilación voluntaria o la fonación.

CLASIFICACIÓN

Broncodilatadores. Adrenérgicos, anticolinérgicos y derivados xantínicos.

Antiinflamatorios y preventivos de la inflamación. Glucocorticoides, antileucotrienos, cromoglicato y nedocromil.

Antitusígenos, mucolíticos y expectorantes. Antitusígenos opiáceos; mucolíticos: cisterna y ambroxol.

BRONCODILADORES

Bajo este término se engloba, genéricamente, un grupo de fármacos cuya característica común es relajar la musculatura lisa bronquial, en aquellas enfermedades que, independientemente de su etiología, cursan con obstrucción al flujo respiratorio producido de forma crónica y persistente o episódica y recidivante. Con éstos se intenta aumentar el diámetro de la luz bronquial, especialmente en las situaciones en las que la actividad contráctil está patológicamente alterada. Entre los principales procesos que producen obstrucción al flujo respiratorio, tenemos el asma bronquial, la bronquitis crónica y el enfisema pulmonar. Los dos últimos se engloban bajo el epígrafe de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en el que la obstrucción es relativamente constante e irreversible.

Hasta hace unos años, el tratamiento del asma incluía, casi exclusivamente, el uso de fármacos que dilataran las vías respiratorias. En la actualidad se ha profundizado en la comprensión de su fisiopatología, y se acepta que el origen etiopatogénico broncoconstrictor es un proceso inflamatorio subyacente. Este componente inflamatorio está representado por elementos como mastocitos, neutrófilos, eosinófilos y linfocitos. Estas células, bien por un efecto inflamatorio directo o a través de los mediadores liberados por ellas, van a producir una reducción de la luz bronquial (edema, broncoespasmo y aumento de secreciones en la luz bronquial).

Los broncodilatadores, como su nombre indica, son fármacos que tienen la capacidad de aumentar la luz bronquial a través de diversos mecanismos. Se pueden dividir en: *a)* fármacos con acción adrenérgica agonista; *b)* anticolinérgicos, y *c)* derivados xantínicos.

Broncodilatadores adrenérgicos o simpaticomiméticos

Pertencen a un grupo amplio de fármacos que se usan para reducir la constricción de las vías respiratorias y restaurar el flujo respiratorio normal. Son agonistas o estimulantes de los receptores del sistema nervioso sim-

pático (SNS). Estas sustancias simulan los efectos de la noradrenalina sobre los receptores. Por esta razón, también se conocen como broncodilatadores simpaticomiméticos. Se trata del tipo de broncodilatadores más potentes de los que se dispone en la clínica actual.

Clasificándolos según los receptores específicos que estimulan, hay tres tipos:

Adrenérgicos no selectivos. Estimulan los receptores α , β_1 (cardíacos) y β_2 (respiratorios), como la adrenalina.

Adrenérgicos β no selectivos. Estimulan los receptores β_1 y β_2 , como el isoproterenol.

Adrenérgicos β_2 selectivos. Sólo estimulan los receptores β_2 , como el salbutamol (o albuterol).

En función de la vía de administración, se dividen en orales, inyectables e inhalables; y esta última es la más utilizada.

Mecanismo de acción

En el sistema respiratorio, los receptores β_2 -adrenérgicos, localizados en la membrana citoplasmática de las células musculares, coexisten con los β_1 , si bien éstos carecen de actividad sobre el árbol bronquial, con efectos esencialmente cardiovasculares. Los agonistas β_2 -adrenérgicos relajan la musculatura lisa respiratoria a través de la estimulación directa del subtipo β_2 de los receptores, mediante la activación de la enzima adenilciclasa, lo que conlleva un aumento del AMPc intracelular e induce la activación de la enzima proteincinasa A, que inhibiría la fosforilación de la miosina y disminuiría la concentración de Ca^{++} iónico intracelular, lo que provocaría una relajación de las fibras musculares lisas bronquiales.

Acciones farmacológicas

Son excelentes antagonistas funcionales de la broncoconstricción, independientemente de la causa que provoque el estímulo. Los receptores β_2 -adrenérgicos se han identificado en prácticamente todos los tipos de células. De ahí que, al margen del efecto broncodilatador, por relajación del músculo liso bronquial, los fármacos agonistas β_2 -adrenérgicos son capaces también de desarrollar otras acciones útiles para el asmático, como son: *a)* aumento del aclaramiento mucociliar; *b)* inhibición de la transmisión colinérgica, y *c)* inhibición de la liberación de mediadores de los mastocitos.

Sin embargo, la estimulación de los receptores β también produce efectos secundarios no deseados a nivel cardíaco, como el aumento de la frecuencia (taquicardia).

Por su rapidez de acción (5-15 min), los agonistas β_2 de acción corta (salbutamol), constituyen el tratamiento de elección en situaciones agudas, por lo que está indicado su empleo en pacientes con EPOC o asma exacerbados. En pacientes con asma extrínseca, atenúan además

la respuesta alérgica inmediata tras la exposición a un alérgeno. También se dispone de agonistas β_2 de acción prolongada (salmeterol y formoterol), cuyo efecto tiene una duración de hasta 12 h, por lo que se considera indicado su empleo en pacientes con síntomas persistentes.

Farmacocinética

Se administran tanto por vía oral como parenteral o inhalados, siendo esta última, con diferencia, la vía más usada en la práctica clínica, debido a la mayor rapidez de acción y a la menor incidencia de efectos adversos. Las formas orales pueden ser útiles en niños pequeños (menores de 3 años) por la dificultad para el manejo de los sistemas de aerosolización, mientras que la administración por vía intravenosa sólo se recomienda en casos de grave obstrucción bronquial.

Por otra parte, la absorción oral del salbutamol es buena, mientras que la terbutalina lo hace sólo en un 50% de la dosis administrada. Su unión a las proteínas plasmáticas es baja (< 12%), se excreta fundamentalmente por vía hepática (en forma de sulfato inactivo) y en mucha menor cuantía y sin modificar por vía renal. Por vía inhalada su paso a la sangre es muy escaso, y se excreta igual que en la administración oral o parenteral. En cuanto a la semivida de eliminación ($t_{1/2}$), en los de acción corta oscila entre 3,5 y 4 h y en los de acción larga entre 8 y 12 h.

También conviene destacar que un estímulo continuado sobre los receptores β_2 puede provocar una desensibilización de éstos, como consecuencia de una reducción de la producción del ARNm que controla la síntesis de nuevas moléculas de receptor.

Efectos adversos

Se deben en gran parte a la estimulación adrenérgica que producen, y dependen de la forma de administración, siendo más frecuentes e intensas en la vía parenteral y oral, que en la inhalada. Entre los más frecuentes destacan: *temblor*, *cefalea vascular*, *fatiga* e *insomnio*, *palpitaciones*, *taquiarritmias* y *extrasístoles* (principalmente supraventriculares), *hipotensión arterial* (secundaria a una vasodilatación sistémica), *hipopotasemia* (secundaria a una mayor pérdida renal, así como a una redistribución del potasio hacia el interior de las células), *hipoglucemia*, probablemente por promover un aumento de la insulina por estimulación β a nivel pancreático, *efecto paradójico de empeoramiento de la insuficiencia respiratoria* (incrementa la mala distribución de la ventilación-perfusión debido a una vasodilatación excesiva de zonas mal ventiladas), y *disminución de la tolerancia (taquifilaxia)* (limita los efectos beneficiosos y constituye un hecho caracterizado por la pérdida de efectividad broncodilatadora con el uso crónico y mantenido del mismo. Esta situación es más frecuente en los de acción prolongada, aunque sólo se ha observado una reducción parcial de su efecto protector frente a determinados estímulos).

Interacciones farmacológicas

La administración conjunta con bloqueadores β (propranolol) inhibe el efecto broncodilatador de los β -simpaticomiméticos, y el uso concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos, anestésicos inhalados (enflurane) y simpaticomiméticos (anfetaminas, dopamina y dobutamina) aumenta el riesgo de toxicidad (especialmente a nivel cardiovascular).

Aplicaciones terapéuticas

La acción terapéutica de los β -agonistas se limita principalmente al tratamiento de diversos *trastornos pulmonares*. Sin embargo, como también ejercen su acción fuera del sistema respiratorio, pueden utilizarse para el tratamiento de otras afecciones, como por ejemplo, relajante de los músculos uterinos para *evitar el trabajo de parto prematuro*, para *disminuir las concentraciones séricas de potasio* en pacientes con hiperpotasemia o como *descongestionante nasal*.

Para las enfermedades pulmonares, los de *acción corta* se usan en el tratamiento del *asma* y en casos de *EPOC agudizados*, en el *asma bronquial leve intermitente* y como *medicación de rescate* en cualquier situación en que sea necesario. Asimismo, puede usarse en la *prevención de asma inducido por el ejercicio*. Los de *acción prolongada* en el *asma bronquial moderada persistente y grave*, como posibilidad en el leve persistente (junto a dosis bajas de esteroides inhalados), y en la *prevención de asma nocturna*.

El uso de β -simpaticomiméticos de acción prolongada en la EPOC, asociados o no a esteroides inhalados, mejoran la calidad de vida de estos pacientes y reducen el número de exacerbaciones, especialmente en aquellos con un grado de obstrucción importante (superior al 50%).

La dosificación, vías de administración y preparación de los distintos fármacos es la siguiente:

Salbutamol

Por vía oral. En niños de 2 a 6 años, la dosis es de 0,1-0,2 mg/kg, 3 veces/día, no excediendo los 12 mg/día. En edades de entre 6 y 12 años, la dosis es de 2 mg, 3-4 veces/día. En adultos, de 2 a 4 mg, 3-4 veces/día, y en ancianos 2 mg, 3-4 veces/día.

Por vía inhalatoria Con cartucho presurizado (100 μ g/dosis), dos inhalaciones 1-4 veces/día con cámara espaciadora y dos inhalaciones, 15 min antes de un ejercicio, como prevención del asma inducida, por el mismo.

Nebulización con sistema de aerosolterapia. Se utiliza en agudizaciones graves o cuando existe incapacidad para usar la forma presurizada (con cámara). Se lleva a cabo con 2,5 mg (0,5 ml de una solución al 0,5%, diluido en 1-2,5 ml de suero fisiológico, 4-6 veces/día).

Vía parenteral. Se administran 500 μ g por vía subcutánea, o 250 μ g por vía intravenosa, disueltos en 100 ml de

suero fisiológico, en 10 min, en caso de agudización grave del asma (estatus) sin respuesta a la administración inhalada o nebulizada.

Presentación comercial. En España, el salbutamol se encuentra comercializado en ampollas de 0,5 mg/ampolla (sulfato), solución para nebulización de 5 mg/ml, comprimidos (2-4 mg), solución (2 mg/5 ml), sistema presurizado (100 µ/dosis).

Terbutalina

Por vía oral. En niños de 2 a 6 años la dosis será de 0,75-1,5 mg, 3 veces/día. Entre 6 y 12 años, de 1,5-3 mg 3 veces/día. En adultos, de 2,5-5 mg 3 veces/día.

Por vía inhalatoria. Con cartucho presurizado: 2 inhalaciones, 1-4 veces/día, y dos inhalaciones, 15 min antes de un ejercicio.

Polvo seco. Una aplicación, 1-4 veces/día y 15 min antes de un ejercicio.

Nebulización. Entre 5 y 10 mg, 4-6 veces/día (disueltos en 1-1,5 ml de suero fisiológico).

Presentación comercial. En España la terbutalina se encuentra comercializada en solución (1,5 mg/5 ml), comprimidos (2,5 mg), cartucho presurizado (250 µg/dosis), polvo seco (500 µg/dosis) y solución para nebulización (10 mg/ml).

Salmeterol

Por vía inhalatoria. En adultos, cartucho presurizado (25 µg), dos inhalaciones, dos veces al día. En niños de 4 y más años, Cartucho presurizado, dos inhalaciones, dos veces al día.

Polvo seco. En adultos, un alvéolo del *Accuhaler* (50 µg), dos veces al día. En pacientes con obstrucción respiratoria más grave, cuatro inhalaciones o dos alvéolos del *Accuhaler*, dos veces al día. En niños de 4 años o más, un alvéolo del *Accuhaler*, dos veces al día. Si bien puede usarse en niños con edades menores a 4 años, en la actualidad hay

pocos datos clínicos al respecto. En pacientes ancianos o con disfunción renal, no es necesario ajustar las dosis.

Presentación comercial. En España, el salmeterol se encuentra comercializado *aisladamente* como cartucho presurizado (25 µg/aplicación) y polvo seco 50 µg/alvéolo. Se comercializa, asimismo, combinado con fluticasona, en concentraciones de 25 µg de salmeterol y 50, 100, 125, 250 o 500 µg de propionato de fluticasona, en cartucho o en polvo seco.

Formoterol

Por vía inhalatoria. En adultos, niños mayores de 6 años y pacientes ancianos: 12 µg dos veces al día, en dosis de mañana y noche. En casos más graves, se puede llegar a 48 µg/día. En el asma *inducido por ejercicio*, aplicar una dosis de 12 µg, aproximadamente 15 min antes.

Presentación comercial. En España, el formoterol se encuentra comercializado *aisladamente* como cartucho presurizado de 12 µg por pulsación, cápsulas para inhalación de 12 µg. Se comercializa, asimismo, combinado con budesonida, en forma de polvo seco (sistema Turbuhaler) en dosificaciones de 4,5 y 9 µg de formoterol y 160/320 µg de budesonida.

Cuidados en enfermería

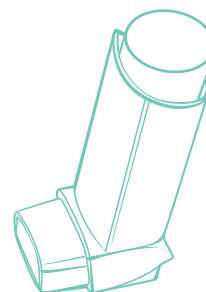
Las intervenciones de enfermería para los pacientes con obstrucción bronquial incluyen la enseñanza, la prevención y la aplicación correcta de la terapia farmacológica prescrita.

Es fundamental motivar a los pacientes para que tomen medidas que favorezcan un buen estado de salud general y que puedan prevenir, aliviar o disminuir los síntomas respiratorios. Dichas medidas incluyen:

1. Evitar la exposición a factores que puedan precipitar la broncoconstricción (alergenos, estrés, tabaquismo, contaminantes).
2. Aplicar correctamente el tratamiento farmacológico, instruyéndolos en el uso apropiado de los inhalado-

FIGURA 30-1. Uso del inhalador dosificador o MDI (en inglés, *metered-dose inhaler*)

1. Abrir el inhalador, agitarlo en posición vertical
2. Vaciar suavemente los pulmones
3. Situar la boquilla apretada alrededor de la boca
4. Inspiración lenta por la boca, colocando la lengua en la parte inferior
5. Una vez iniciada la inspiración, presionar el pulsador una vez y seguir respirando lenta y profundamente. Es fundamental coordinar la inspiración con el «disparo» del nebulizador
6. Retirar el inhalador de la boca y mantener el aire en los pulmones de 5 a 10 s. Expulsarlo lentamente
7. Repetir el procedimiento para cada dosis con intervalos de 30 s entre ellas
8. Tapar el inhalador
9. Enjuagar la boca



res (los más usados), garantizando así su uso seguro y efectivo (fig. 30-1).

La administración de simpaticomiméticos en cartuchos presurizados debe hacerse usando cámaras espaciadoras (fig. 30-2), que faciliten el paso del mismo hacia el árbol bronquial. Sin ellas penetraría una mínima cantidad sin efecto biológico alguno, facilitando su depósito en la orofaringe (tabla 30-1), la deglución posterior y el paso a la vía digestiva, provocando la aparición de efectos secundarios. En la actualidad se dispone de formas farmacéuticas que usan polvo seco inerte como medio de

FIGURA 30-2. Uso de un espaciador, como por ejemplo, el Volumatic® o el Nebuhaler®.

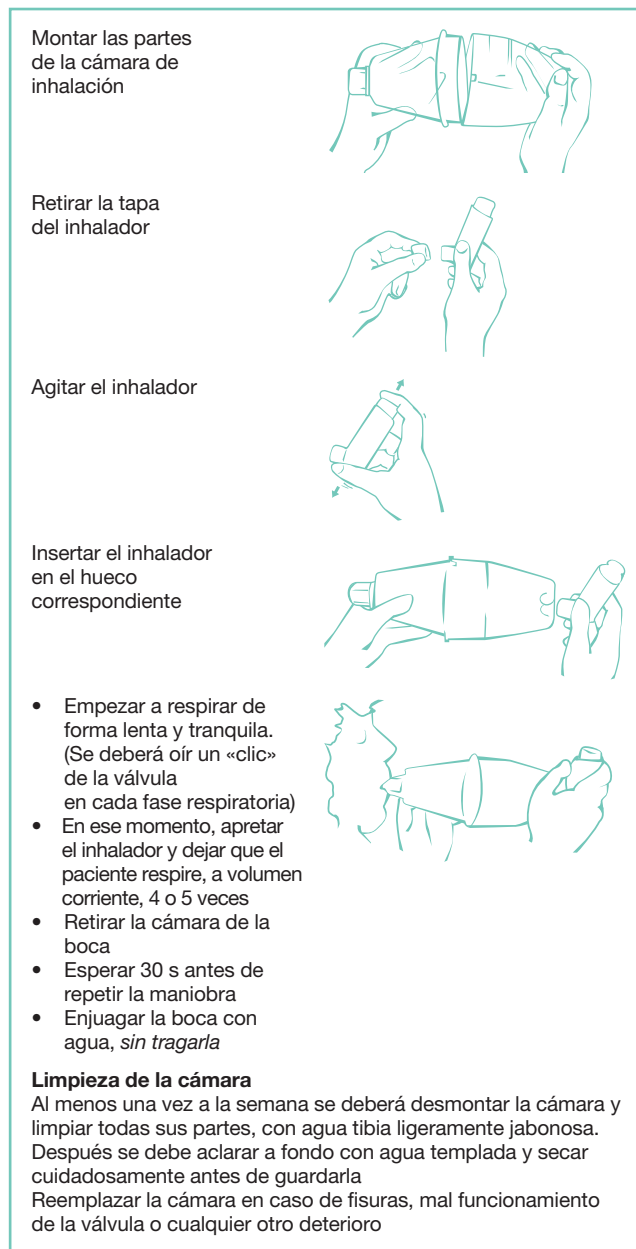


TABLA 30-1. Concentración del fármaco en la vía inhalatoria según el dispositivo utilizado

Dispositivo	Depósito orofaríngeo(*)	Depósito pulmonar(*)
Nebulizador clásico. Tipo jet	82%	8%
Cartucho presurizado (MDI)	81%	9%
Cartucho presurizado con cámara (1 disparo)	17%	21%
Cartucho presurizado con cámara (varios disparos)	11%	15%
Polvo seco	75%	25%

transporte hacia el interior de la vía respiratoria, y que no necesitan del uso de cámaras espaciadoras (fig. 30-3).

Asegúrese de que el paciente aprenda la técnica para utilizar el inhalador, el nebulizador o los dispensadores de polvo seco. MotíVELO siempre para que siga las recomendaciones del fabricante relacionadas con el uso, el almacenamiento y la limpieza de cualquier equipo usado.

Es importante recordar a los pacientes que toman medicación inhalada, especialmente si son esteroides, que hagan un enjuague de boca, con agua, después de cada aplicación, con el fin de evitar molestias derivadas de su uso (candidiasis bucofaríngea).

En relación con el propio fármaco, dado que son adrenérgicos, debe vigilarse la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la posibilidad de desarrollar arritmias, especialmente en pacientes sensibles a catecolaminas, ancianos, niños y personas con cardiopatías. Los diabéticos pueden requerir un ajuste en las dosificaciones del hipoglucemiante, sobre todo en quienes toman adrenalina, debido a la posibilidad de un aumento en las concentraciones de glucosa en la sangre. Por último, recordar que el uso de β -simpaticomiméticos incrementan las concentraciones de renina y aldosterona, hecho que debe tenerse en cuenta en caso de realizarse determinaciones de los mismos.

Broncodilatadores anticolinérgicos

El representante antonómico constrictor de la fibra muscular lisa bronquial por excelencia es el colinérgico. Las terminaciones nerviosas colinérgicas procedentes del vago van a terminar en dos elementos diana a nivel bronquial: *a*) fibras musculares lisas (donde ejercen un efecto fundamentalmente constrictor), y *b*) glándulas submucosas (donde producen un aumento de la mucosidad sin modificar su composición).

Los fármacos representantes de este grupo son el bromuro de ipratropio y el tiotropio (derivado del amonio cuaternario), y de estructura química muy similar a la de la atropina.

FIGURA 30-3. Uso del Accuhaler®

- Abrir el dispositivo, manteniéndolo en posición vertical. Deslizar la palanca hacia abajo hasta oír un «clic». No volver a mover la palanca
- Expulsar el aire de los pulmones normalmente
- Colocar la boca sobre la boquilla, apretando firmemente los labios alrededor de ésta. Inspirar lenta y profundamente por la boca
- Sacar el inhalador de la boca, aguantar unos 10 s y luego espirar lentamente
- Cerrar el inhalador, moviendo la muesca con el dedo, hasta oír el «clic»
- Si se precisa una nueva dosis, repetir todos los pasos
- Guardar el inhalador en lugar seco



Mecanismo de acción

Los antagonistas muscarínicos inhiben competitivamente la acción de la acetilcolina, el neurotransmisor del sistema nervioso parasimpático, en los receptores muscarínicos. Hasta ahora, se han descrito tres tipos de receptores a nivel bronquial: M_1 , M_2 y M_3 . La estimulación de los M_1 y M_3 es la que lleva a cabo su acción broncoconstrictora, así como estimulante de las secreciones bronquiales, y la del autorreceptor M_2 bloquea la secreción y liberación presináptica de acetilcolina.

El broncodilatador anticolinérgico ideal sería aquel que bloqueara los M_1 y M_3 preservando los M_2 ; sin embargo, el ipratropio lo hace sobre los tres receptores, aunque su efecto final, en las dosis que se administran de manera habitual, sea predominantemente broncodilatador.

Farmacocinética

El bromuro de ipratropio se administra exclusivamente en forma inhalada. Su absorción y biodisponibilidad es muy escasa: un 3,3% de la dosis administrada, por vía oral y un 6,9% por la pulmonar. La mínima cantidad que pasa a la sangre es eliminada por vía renal (aclaramiento de 31,4 ml/min/kg). Su acción broncodilatadora se inicia entre 1 y 3 min después de su administración, aunque se obtiene la actividad efectiva útil entre 20 y 30 min. Su acción máxima se obtiene entre 1,5 y 2 h y su duración es de 6-8 h. Para que su administración en forma presurizada alcance un nivel igual o superior a un 15%, debe usarse cámara espaciadora. El tiotropio es un anticolinérgico similar al ipratropio pero con una vida media muy superior, que permite su administración una vez al día.

Efectos adversos

Por vía inhalada produce *boca seca o amarga* (10% casos), aunque es siempre transitorio; *visión borrosa* (cuando se nebuliza) y, raramente, *ligera retención urinaria* en pacientes con problemas prostáticos. También se han descrito *molestias gastrointestinales*, *cefalea* y *ansiedad*. Es un fármaco de categoría B de riesgo gestacional y se contraindica en pacientes con glaucoma, o con hipersensibilidad

conocida al ipratropio, a la atropina o a cualquiera de sus derivados. Hasta ahora no se conocen fármacos que interactúen con el ipratropio. La administración continua de ipratropio no se acompaña de fenómeno de *taquifilaxia*. En cuanto a los efectos adversos sobre el aparato respiratorio, se han descrito paradójicamente casos de *tos*, hecho que se ha relacionado más con las sustancias aerosolizantes utilizadas, que con el ipratropio.

Interacciones farmacológicas

No se han descrito, salvo, y con carácter excepcional, el incremento del riesgo de toxicidad, cuando se administra con otros anticolinérgicos sistémicos o sustancias con estas propiedades, como el dronabinol. Los antimuscarínicos se pueden administrar combinados con agonistas β_2 -adrenérgicos.

Aplicaciones terapéuticas

El bromuro de ipratropio y el tiotropio por vía inhalada son los broncodilatadores de elección en la EPOC. Mejora la disnea, la tolerancia al ejercicio y el intercambio gaseoso, demostrando ser más eficaz que los β -simpaticomiméticos, por su mayor y más duradero efecto broncodilatador. En el asma bronquial, si bien se comporta como un fármaco broncodilatador, su efecto es inferior a los β -simpaticomiméticos. Además, carece de los efectos antiinflamatorios de estos últimos. Actualmente, se acepta su uso en el asma inducido por bloqueadores β , en las formas lábiles y en el asma bronquial moderada persistente, como alternativa a la teofilina oral.

La administración puede hacerse mediante un sistema presurizado o por nebulización, siendo el primero el más extendido y usado. Las dosis oscilan entre 2 y 8 inhalaciones cada 6-8 h, usando siempre cámaras espaciadoras (cada inhalación de este sistema contiene 20 μ g de ipratropio). En forma de nebulización, y en niños, 250 μ g 3 veces/día, y en adultos 500 μ g 3 veces/día. El tiotropio, se administra mediante inhalación de polvo seco (cápsula) y la dosis diaria es de 18 μ g.

En España, el bromuro de ipratropio se comercializa en cartuchos presurizados (20 μ g/dosis) y en solución

para nebulización (ampollas de 250 y 500 µg) y el tiotropio en cápsulas de polvo seco para inhalación de 18 µg.

Cuidados de enfermería

Dada su escasa toxicidad, exige pocas precauciones o cuidados por parte del personal de enfermería y casi siempre derivarán, al igual que ocurría en el apartado anterior, de la forma correcta de administración. En caso de que se administre mediante cartucho presurizado, es conveniente usar la cámara espaciadora correspondiente, haciendo posteriormente un enjuague de boca con gárgaras para impedir su depósito y efectos adversos locales en la orofaringe. Para su uso nebulizado, hay que diluirlo en suero fisiológico y administrarlo con mascarilla o boquilla, evitando que se pierda sustancia y que ésta entre en contacto con la mucosa ocular, lo cual puede dar lugar a una visión borrosa, y excepcionalmente dolor ocular o aumento de la presión intraocular (pacientes con glaucoma crónico de ángulo cerrado).

Derivados xantínicos

La teofilina, la cafeína y la teobromina son tres alcaloides muy relacionados y de origen vegetal. La teofilina es el más potente y el único que se usa en clínica como broncodilatador, si bien los otros dos también poseen dichos efectos.

Mecanismo de acción

A pesar de los más de 60 años de uso terapéutico de la teofilina, su mecanismo íntimo de acción no se conoce en su totalidad. Hoy en día, se acepta que su acción broncodilatadora es multifactorial:

1. Inhibición de la fosfodiesterasa (aumenta el AMPc intracelular desencadenando una relajación del músculo liso bronquial).
2. Antagonismo de la adenosina (potente broncoconstrictor, especialmente en el asma bronquial, donde se observa un notable incremento de la misma tras la exposición a un alérgeno).
3. Bloqueo de la hemostasis intracelular del calcio disponible (necesario para la contracción de la fibra muscular lisa bronquial).
4. Efecto antiinflamatorio e inmunomodulador (atenúa en el asma bronquial la infiltración celular inflamatoria bronquial derivada de la exposición a un determinado alérgeno).
5. Aumento de la contractilidad de la musculatura respiratoria, en especial el diafragma, evitando su agotamiento (efecto especialmente evidente en pacientes con EPOC).
6. Aumento del aclaramiento mucociliar.
7. Efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos (aumento de la contractilidad ventricular y frecuencia cardíaca).

8. Moderado efecto diurético.
9. Estimulante del centro respiratorio en el bulbo raquídeo.

Farmacocinética

Se absorbe completa y rápidamente cuando se administra por vía oral (entre un 60 y un 80% a los 30-60 min). Las formas orales más usadas en la actualidad son la de liberación lenta o sostenida (anhidra), con una duración de que se aproxima a las 12 h. La absorción oral está discretamente disminuida durante la noche; sin embargo, esto tiene escasa repercusión en la práctica clínica diaria. La vía rectal tiene una absorción errática e irregular, motivo por el cual debe limitarse su uso en aquellos pacientes en dieta absoluta o con vómitos, aunque en estas situaciones se siga prefiriendo la vía parenteral. Por vía intravenosa se usan exclusivamente sales como la aminofilina por su hidrosolubilidad, y la vía intramuscular debe evitarse, dada la elevada capacidad de precipitar con rapidez y ser muy dolorosa.

La teofilina se une a las proteínas plasmáticas en un 60%, atravesando con facilidad la barrera hematoencefálica y la placenta, y excretándose a través de la leche materna. Se metaboliza a nivel hepático en un 90% (sistema microsomal hepático), excretándose sus metabolitos inactivos por el riñón en un 90% y < 10% sin metabolizar. Su $t_{1/2}$ de eliminación es de 4-12 h, aunque puede verse incrementada en la insuficiencia cardíaca (23 h) y la cirrosis hepática (26 h).

Efectos adversos

Son dependientes de la dosis, y suelen aparecer con valores iguales o superiores a 15 µg/ml (las concentraciones útiles de teofilinemia oscilan entre 10 y 20 µg/ml). Pueden resumirse en:

1. Alteraciones cardiovasculares: arritmias del tipo extrasístoles supraventriculares y ventriculares (que dan origen a palpitaciones, taquicardia e hipotensión arterial).
2. Alteraciones digestivas: epigastralgia, acidez, náuseas, vómitos, diarrea y riesgo de hemorragia digestiva alta, de manera especial en aquellos pacientes con antecedentes de úlcera gastroduodenal.
3. Alteraciones del sistema nervioso central (SNC): cefaleas, insomnio, nerviosismo, temblor distal y convulsiones.

Interacciones farmacológicas

Interfieren en su metabolismo hepático la cimetidina, eritromicina, lincomicina, clindamicina y el ciprofloxacino, elevando su concentración plasmática por disminución de su aclaramiento, y aumentando así el riesgo de toxicidad.

Por otro lado, hay fármacos (benzodiazepinas, rifampicina, barbitúricos y fenitoína) que aumentan dicho me-

tabolismo al incrementar de forma indirecta el sistema enzimático microsomal hepático, disminuyendo su concentración plasmática y su efecto biológico. La teofilina aumenta la excreción del carbonato de litio y aumenta la toxicidad de la digital. La vacuna antigripal disminuye su metabolismo durante 24-48 h después de su administración.

Contraindicaciones y precauciones

La teofilina se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepatocelular, en ancianos, así como en casos de insuficiencia cardíaca, debido a que están disminuidos el metabolismo o la excreción. Lo mismo ocurre en sujetos con hipertiroidismo o con cardiopatía proarritmogénica. La administración a mujeres embarazadas debe hacerse con cuidado, valorando siempre la relación entre riesgo y beneficio, y debe tenerse en cuenta que, dada su excreción con la leche materna, su administración durante la lactancia puede permitir el paso de una cantidad de teofilina al niño y dar origen a un estado de hiperexcitabilidad e irritabilidad. Es necesario limitar el consumo de alimentos o bebidas como café, té y chocolate, que dado su «parentesco químico» con la teofilina pueden aumentar la posibilidad de aparición de efectos secundarios.

Aplicaciones terapéuticas

Está indicada en *el asma bronquial* (especialmente en las formas moderada y grave y, en ocasiones, en las agudizaciones como tratamiento alternativo) y en la EPOC, tanto como tratamiento «de fondo» como excepcionalmente en las agudizaciones, en especial en situaciones refractarias al tratamiento convencional. En la EPOC estable, el uso de teofilina está restringido a sujetos que no mejoran con la terapia broncodilatadora convencional y con disnea intratable, ejerciéndose un efecto de mejoría sobre la misma, al actuar sobre la musculatura diafragmática, mejorando los flujos respiratorios y el grado de obstrucción.

En general, la administración de teofilina con fines terapéuticos debe hacerse de tal manera que se mantengan unas concentraciones en sangre de entre 10 y 20 µg/ml. La dosificación es la que se expone a continuación.

Por *vía oral*, en niños de entre 1-9 años es de 21 mg/kg/día; entre 9 y 12 años, de 18 mg/kg/día, y entre 12 y 16 años, de 13 mg/kg/día.

En *adultos fumadores* la dosis será de 15 mg/kg/día, mientras que para los no fumadores será de 11 mg/kg/día.

En pacientes con *insuficiencia cardíaca*, la dosis será de 7 mg/kg/día, y en insuficiencia hepática, de 5 mg/kg/día.

La *administración oral* debe hacerse en dosis fraccionadas dos veces al día. Inicialmente se recomienda administrar durante 3-7 días la mitad de la dosis, y posteriormente pasar a la dosis total calculada.

Por *vía intravenosa*, la dosis inicial es de 6 mg/kg disueltos en 100 ml de suero glucosado o salino, a pasar en

unos 20 min, y la dosis de mantenimiento en no fumadores de 0,4 mg/kg/h, mientras que para los fumadores será de 0,7 mg/kg/h, y en pacientes con insuficiencia cardíaca o hepática de 0,2 mg/kg/día.

En España, la teofilina oral, especialmente la forma anhidra de acción sostenida, se encuentra en forma de teofilina-etilenodiamina (aminofilina), en comprimidos de 100, 200 y 300 mg, en cápsulas con microgránulos de 100, 200 y 300 mg y en solución de 80 mg/5 ml. Para la administración intravenosa se encuentra en ampollas de 10 ml con 240 mg de aminofilina (200 mg de teofilina).

Cuidados de enfermería

Derivan en gran parte de los posibles efectos adversos e interacciones que presenta, por lo que se basarán principalmente en la información y educación a los pacientes y familiares. Los distintos efectos podrían resumirse en:

1. Aconsejar a los pacientes que no fumen, dado que el tabaco disminuye el efecto biológico de la teofilina, en relación con un aumento del aclaramiento hepático.
2. Tener en cuenta y aconsejar debidamente para que limiten el consumo de alimentos o bebidas que pudieran aumentar sus reacciones adversas.
3. Informarse de la medicación que tomen conjuntamente, con el fin de detectar posibles interacciones farmacológicas, algunas potencialmente letales.
4. Controlar las constantes vitales de aquellos pacientes a quienes se administra por vía parenteral (especialmente en las primeras horas), y en aquellos con mayor riesgo de toxicidad (ancianos, sujetos con hepatopatías y mujeres lactantes), controlando la aparición de palpitaciones, náuseas, vómitos, debilidad, vértigo, dolor en el tórax o convulsiones.
5. La solución intravenosa podrá diluirse tanto en suero glucosado al 5% como en suero salino fisiológico. En caso de administración inicial en bolo, hay que recordar que debe ser diluida en un volumen no inferior a 100 ml de solución, y que debe administrarse en un tiempo superior a 20 min. Las disoluciones con aminofilina podrán conservarse a temperatura ambiente (25 °C) durante unas 24 h, preservadas de la luz. Las preparaciones no deben mezclarse, en la misma solución, con ácido ascórbico, vitamina B, cefalotina, eritromicina, fenobarbital, gluconato cálcico, insulina, metilprednisolona, penicilina G potásica, tetraciclinas, vancomicina ni sulfato de morfina.
6. En cuanto a la administración oral de comprimidos de acción sostenida (anhidra), no deben ser pulverizados, ya que se altera la absorción y pueden causar lesiones en la mucosa digestiva.
7. Si se usara la vía rectal (aunque es preferible evitarla), el sujeto debe permanecer en decúbito durante aproximadamente unos 30 min para facilitar su absorción,

ya errática, vigilando que no aparezca sensación urgente en el recto, prurito o irritación.

ANTIINFLAMATORIOS GLUCOCORTICOIDES, ANTILEUCOTRIENOS Y PREVENTIVOS DE LA INFLAMACIÓN (CROMOGLUCATO, KETOTIFENO Y NEDOCROMIL)

Glucocorticoides

Son fármacos que reducen la inflamación tisular, tanto en las vías respiratorias como en el propio parénquima pulmonar, dependiendo de la vía usada. Su administración tópica tiene efecto biológico preferentemente en el árbol bronquial, mientras que la sistémica se extiende, además, en el resto del parénquima pulmonar. La vía inhalada se usa en el tratamiento del asma bronquial y con un efecto menos evidente y demostrado, en la EPOC.

Mecanismo de acción

No se conoce completamente, si bien lo hacen en diferentes etapas de la respuesta inflamatoria pulmonar. A diferencia de los β_2 -agonistas, los corticoides no inhiben la liberación de mediadores de los mastocitos, pero sí la liberación de mediadores inflamatorios de macrófagos, polinucleares neutrófilos y eosinófilos. Esto explicaría por qué los corticoides no bloquean la respuesta celular inmediata a alérgenos.

La reducción de la hiperreactividad bronquial es gradual, igual que la respuesta celular tardía, pudiendo tardar varias semanas en completar su efecto biológico.

Los esteroides inhalados son más efectivos que por vía oral para disminuir la hiperreactividad bronquial, lo que sugiere una acción directa sobre el componente inflamatorio de las vías respiratorias. La administración inhalatoria crónica también disminuye la respuesta inmediata a los alérgenos y previene el asma inducida por ejercicio. Estos efectos podrían deberse a una disminución del número de mastocitos en las vías respiratorias, por una reducción de la interleucina 3 (IL-3), así como de otras citocinas liberadas durante el proceso inflamatorio en el asma. Asimismo, su administración disminuye todo el componente inflamatorio celular bronquial, incluidos los neutrófilos y eosinófilos.

Se ha comprobado que los esteroides reducen el aumento brusco de permeabilidad vascular, causada por determinados mediadores de la inflamación, especialmente leucotrienos y prostaglandinas liberados en las vías respiratorias durante el proceso inflamatorio. Los esteroides también inhiben el efecto quimiotáctico de acumulación de células inflamatorias en el pulmón, después de la exposición a alérgenos. Administrados por vía sistémica reducen la eosinofilia en sangre periférica.

Otro efecto conocido es que inducen la síntesis de una proteína, la lipocortina, que inhibe la síntesis de fosfolipa-

sa A_2 , reduciendo la producción de prostaglandinas y leucotrienos, que son importantes mediadores de la inflamación.

Los corticoides pueden prevenir el desarrollo de tolerancia a los agonistas β_2 -adrenérgicos en tratamientos crónicos.

Farmacocinética

Los esteroides inhalados prácticamente no presentan biodisponibilidad sistémica y si lo hacen es en escasa cuantía. Los más empleados por esta vía son: el acetónido de triamcinolona (no comercializado en España), el dipropionato de beclometasona, la budesonida y el propionato de fluticasona. La fluticasona es el que tiene una menor biodisponibilidad sistémica (menor de un 1 %) y, por tanto, una menor incidencia de efectos sistémicos. Existen diversos factores que influirán en la distribución y el depósito de los medicamentos administrados por vía inhalatoria, como: *a*) la formulación farmacéutica del producto, fundamentalmente las propiedades físico-químicas de los principios activos; *b*) el tamaño y la forma de las partículas; *c*) el tipo de dispositivo utilizado; *d*) el estado anatomofisiológico del aparato respiratorio, y *e*) la técnica de administración.

La utilización de la vía inhalada requiere un correcto adiestramiento, escoger el sistema de inhalación que mejor convenga a cada paciente y realizar comprobaciones periódicas de la técnica de inhalación. La acción sobre las vías respiratorias no es inmediata, ya que el efecto empieza a aparecer a las 1-2 semanas llegándose al máximo en 4-6 semanas.

Efectos adversos

Son escasos en la corticoterapia inhalatoria. Por lo general, ocurren con las dosis altas y por efecto inmunosupresor e irritante local. Así, por ejemplo, puede aparecer *candidiasis orofaríngea*, *disfonía* y muy ocasionalmente *infecciones graves* por otros agentes infecciosos. En niños, las dosis altas (superiores a 400 $\mu\text{g}/\text{día}$) pueden producir supresión suprarrenal.

Interacciones farmacológicas

Es improbable que se produzcan interacciones medicamentosas clínicamente significativas debido a las bajas concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras la administración por vía inhalatoria.

Deberá tenerse cuidado cuando se coadministran inhibidores potentes conocidos del CYP3A4 (ketoconazol, ritonavir), ya que es posible que se incremente la exposición sistémica a la fluticasona.

Puede producirse una disminución de las concentraciones de potasio en sangre, si se administran altas dosis de fluticasona junto con otros broncodilatadores como el salbutamol.

Aunque difícilmente en adultos, no se han podido descartar posibles riesgos de osteoporosis y cataratas.

Aplicaciones terapéuticas

Debido a que la inflamación tiene un rol central en el asma, los esteroides inhalados han pasado a ser fármacos de primera línea en el asma crónica, en especial, en aquellos sujetos que requieren cuatro veces o más por semana de un β_2 -agonista inhalado. Asimismo, está indicado su uso en pacientes con EPOC grave (con una obstrucción al flujo respiratorio importante, es decir, con una fracción espirada en volumen en el primer segundo [FEV₁] inferior al 50%) y con frecuentes exacerbaciones (más de cuatro al año).

No es necesario el ajuste de dosis en ancianos ni pacientes con insuficiencia hepática o renal, dada su escasa biodisponibilidad sistémica.

La dosificación en el asma depende de la gravedad del cuadro. En general, es la siguiente:

Beclometasona

Adultos: 100-200 $\mu\text{g}/12\text{ h}$. Casos graves: hasta 1.000 $\mu\text{g}/12\text{ h}$.

Niños: 6-12 años: 50-100 $\mu\text{g}/6-8\text{ h}$.

Budesonida

Adultos: 200-400 $\mu\text{g}/12\text{ h}$. Casos graves: hasta 1.600 mg/día. Nebulizado: 0,5-1 mg/12 h.

Niños: 100-200 $\mu\text{g}/6-12\text{ h}$ (máximo 800 $\mu\text{g}/24\text{ h}$). Nebulizado: 0,5-1 mg/12 h.

Fluticasona

Adultos: 50-1.000 $\mu\text{g}/12\text{ h}$.

Niños: > 4 años: 50-100 $\mu\text{g}/12\text{ h}$.

En la EPOC, la dosis de fluticasona será de 500 μg dos veces al día.

Existen actualmente asociaciones de esteroides y broncodilatadores de acción prolongada (salmeterol/fluticasona y formoterol/budesonida), que facilitan el cumplimiento de los tratamientos crónicos y, al parecer, potencian el efecto biológico que cada uno de sus componentes tiene por separado.

Cuidados en enfermería

El tratamiento con glucocorticoides en pacientes con asma y EPOC requiere mucha paciencia y trabajo para la enfermería. Es necesaria la educación regular de los pacientes y, en el caso de niños, de los familiares.

1. Hay que incidir, especialmente, sobre la no interrupción brusca del tratamiento, ya que pueden aparecer consecuencias graves. En caso de suspensión de la medicación, hay que hacerlo de forma gradual durante 1-2 semanas y siempre bajo vigilancia.
2. Los inhaladores con corticoides deben administrarse según la prescripción y teniendo cuidado de no au-

mentar la dosificación. Es importante mantener limpios y en buen estado de funcionamiento los equipos, inhaladores y cámaras espaciadoras.

3. El principal efecto adverso de los corticoides inhalados, aparte de los que se puedan derivar de su absorción sistémica, es la candidiasis orofaríngea, que puede minimizarse con la utilización de cámaras espaciadoras y con enjuagues orales tras su inhalación.
4. El uso de medidores de flujo máximo (*peak flow*) podrá ayudar a los pacientes con asma bronquial a regular su medicación y a los sanitarios a valorar su evolución.
5. La biodisponibilidad del fármaco puede variar según el tipo de dispositivo inhalador utilizado y de lo correcto que se realice la técnica de inhalación. Por eso es muy importante la educación del paciente y la revisión periódica del manejo de los inhaladores.

Antileucotrienos

Los antagonistas de los leucotrienos representan la primera innovación en la terapia del asma crónica en los últimos 25 años. Aunque aún serán necesarios más estudios clínicos, parece ser que mejoran la función pulmonar, los síntomas, la calidad de vida y disminuyen las exacerbaciones agudas de esta enfermedad. Pueden disminuir el uso de β_2 y muestran efectos beneficiosos adicionales, cuando se suman al uso de esteroides inhalados.

Mecanismo de acción

Los leucotrienos son productos del metabolismo del ácido araquidónico, que intervienen en las reacciones inflamatorias y de broncoconstricción del asma, especialmente en la inducida por el ejercicio y la exposición a determinados alérgenos. Los principales leucotrienos son los grupos LTC₄, LTD₄, LTE₄ y el dihidroxileucotrieno LTB₄. Los efectos de los leucotrienos sobre la vía respiratoria son producir una potente broncoconstricción de 100 a 1.000 veces superior a la inducida por la histamina. Además, aumentan la producción de mucosidad, la permeabilidad vascular y el edema; disminuyen la motilidad ciliar y aumenta la quimiotaxis de polinucleares neutrófilos y eosinófilos, es decir, de la inflamación bronquial.

Los antileucotrienos son fármacos capaces de antagonizar el efecto biológico de los leucotrienos, bien mediante un bloqueo de su receptor celular o por inhibición de su síntesis. Su efecto terapéutico en el asma bronquial es aditivo al de los corticoides y betaadrenérgicos.

Se dispone de dos grupos de fármacos antileucotrienos: los inhibidores de su síntesis (ziuleton) y los antagonistas de sus receptores (nombrados con el sufijo *lukast*); de estos últimos están disponibles en España montelukast y zafirlukast.

Farmacocinética

El montelukast se administra por vía oral, donde se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal, al-

canzando las máximas concentraciones plasmáticas en 3-4 h tras la ingesta. Su vida media es de 2 a 5 h, metabolizándose en el hígado y excretándose principalmente a nivel biliar. Se administra una vez al día (al acostarse).

El zafirlukast se administra también por vía oral, y alcanza sus concentraciones plasmáticas máximas en unas 3 h. Su vida media de eliminación es de 8-9 h y se administra cada 12 h.

Efectos adversos

Son de carácter leve y transitorio, destacando por su mayor frecuencia la aparición la *cefalea* y las *alteraciones digestivas* (dispepsia).

Se han notificado varios casos de síndrome de Churg-Strauss (vasculitis alérgica granulomatosa con eosinofilia). En la mayoría de los casos se trataba de pacientes en los que se interrumpió la terapia con corticoides de forma brusca, por lo que algunos autores sugieren que podría tratarse de un problema subyacente, desenmascarado al retirarlos.

Interacciones farmacológicas

Con eritromicina, claritromicina y teofilina disminuyen la concentración sérica de los antileucotrienos. No se han demostrado interacciones nocivas con prednisona ni prednisona. El zafirlukast, uno de los dos antileucotrienos comercializados, puede dar lugar a interacciones con ciertos fármacos, como el ácido acetilsalicílico, la terfenadina o la warfarina, lo que puede tener importancia clínica.

Aplicaciones terapéuticas

Las indicaciones del zafirlukast son la *profilaxis* y el *tratamiento del asma crónica*, como terapia adicional de mantenimiento en pacientes insuficientemente controlados con agonistas β -adrenérgicos de acción corta, así como en pacientes con *asma persistente* (leve o moderada) no controlados adecuadamente con corticoides inhalados. Por su parte, el montelukast se usa, además, como terapia adicional del asma persistente y en la profilaxis del asma inducida por ejercicio.

De momento no se dispone de suficientes estudios clínicos comparativos entre estos antileucotrienos y los tratamientos convencionales con β -adrenérgicos y corticoides inhalados. Por ello, es difícil establecer su exacto valor terapéutico. Lo que parece cierto es que se trata de un fármaco de fácil y cómoda administración, lo cual redundará en un buen grado de cumplimiento terapéutico, a pesar de que es poco probable que lleguen a modificar a corto plazo el esquema tradicional del tratamiento del asma bronquial.

El montelukast se administra por vía oral, en dosis de un solo comprimido de 10 mg por día. La dosis usual de zafirlukast es de 20 mg, dos veces al día por vía oral.

Tanto uno como otro se pueden administrar, a mitad de dosis, a niños mayores de 6 años, y no se recomiendan en embarazadas.

Cuidados en enfermería

Debido a las pocas incidencias que tienen estos fármacos, se exigen pocos cuidados o intervenciones por parte del personal de enfermería. Se debe valorar el hecho de que los alimentos disminuyen su biodisponibilidad, por lo que se recomienda administrarlo fuera de las comidas. Hay que vigilar las posibles interacciones, como la inhibición del metabolismo de la warfarina o la ocasional elevación de enzimas hepáticas.

La administración por vía oral favorece su uso por las personas incapaces de utilizar correctamente los inhaladores, como los niños.

Cromonas: cromoglicato disódico y nedocromil

Son fármacos que carecen de actividad broncodilatadora y se usan como fármacos preventivos del asma leve o moderada inducida por la exposición alérgica o el ejercicio.

Mecanismo de acción

Inhiben la degranulación mastocitaria a nivel bronquial, especialmente de histamina y otros mediadores de la respuesta alérgica tipo I. Además, poseen un efecto antitusígeno discreto al bloquear los canales lentos de cloro en las membranas celulares del epitelio respiratorio.

Aplicaciones terapéuticas

Actualmente su uso está bastante limitado, dado que son fármacos que modifican escasamente el componente inflamatorio presente en el asma bronquial.

Por lo general, se administra mediante inhalación a una dosis de 20 mg cuatro veces al día en el caso del cromoglicato y para el nedocromil 2-4 mg dos o tres veces al día. El cromoglicato también existe en solución acuosa para uso tópico vía nasal y ocular, para tratamiento de la *rinitis* y *conjuntivitis alérgicas*. También se usan en el *tratamiento preventivo del asma inducido por el ejercicio*.

Efectos adversos

Son muy poco frecuentes. El cromoglicato es bien tolerado incluso en niños muy pequeños. El efecto adverso más común es debido a la irritación *faríngea* que produce el polvo al ser inhalado. Este hecho es menos frecuente cuando se utiliza un aerosol presurizado en lugar de polvo seco.

En adultos y niños la dosis inicial es de dos inhalaciones del aerosol 4-6 veces al día. Una vez conseguido un control adecuado de los síntomas, puede reducirse la posología a una dosis de mantenimiento de una inhalación cuatro veces al día.

En los casos más graves o durante las épocas de mayor agresión antigénica puede aumentarse la dosis a dos inhalaciones 6-8 veces al día.

Para la prevención del broncoespasmo inducido por ejercicio, aire frío seco e irritantes químicos, la dosis habitual es de dos inhalaciones del aerosol antes de la exposición al factor precipitante (10-15 min).

Cuidados en enfermería

Es importante que los pacientes entiendan que el cromoglicato sódico y el nedocromil deben administrarse a diario para que mantengan sus efectos terapéuticos, los cuales pueden tardar hasta 4 semanas en surgir. Al ser una terapia esencialmente preventiva, es necesario que el paciente sea instruido para que valore la dosificación regular, diferente a la inhalación de fármacos, de forma intermitente, usados para aliviar los síntomas. El tratamiento debe administrarse durante todo el año.

Debe enseñarseles cómo administrar el medicamento e indicarles que se enjuaguen con agua la boca y la garganta después de tomarlo para reducir la irritación en esta zona.

Los efectos adversos incluyen irritación en la garganta, tos, cefalea, sabor amargo y sequedad en la boca.

El cromoglicato sódico se presenta en polvo, contenido en cápsulas que se administra mediante un tipo específico de inhalador. No obstante, tanto en adultos como en niños, puede administrarse con un nebulizador. Muy ocasionalmente los pacientes pueden presentar un broncoespasmo coincidiendo con la administración de cromoglicato sódico.

ANTITUSÍGENOS

Introducción

La tos constituye un reflejo respiratorio caracterizado por una expulsión brusca de aire procedente de las vías respiratorias inferiores, con fines propulsivos y de limpieza de las mismas. Su función básica es de impedir la entrada en el árbol traqueobronquial, de cualquier partícula extraña que pudiera ocluirlo, infectarlo o irritarlo. Es el complemento fisiológico de la expectoración.

El reflejo tusígeno tiene, desde el punto de vista anatómico, tres compartimentos básicos: *a)* receptores-vías aferentes, *b)* centro de la tos y *c)* vías eferentes.

Los receptores tusígenos se concentran en la laringe, la tráquea y los grandes bronquios, y una vez activados, viajan en sentido aferente, vía vagal, hasta el centro de la tos, localizado en la médula y el bulbo raquídeo, de donde parten, vía eferente, a diversos grupos de músculos encargados de materializar el acto mecánico de la tos. Dicha orden consiste en una inspiración profunda inicial, cierre glótico, espiración brusca (donde interviene la musculatura espiratoria, tanto torácica como abdominal), aumento de la presión intratorácica hasta alcanzar unos 300 mmHg y

apertura brusca de la glotis, dando origen a una expulsión rápida de un chorro de aire a gran velocidad.

Existen situaciones donde se puede producir un estímulo tusígeno ineficaz (inflamación de la vía respiratoria secundaria a infecciones, especialmente viriásicas, alérgicas e irritantes), que darán origen a una tos seca irritativa, no propulsiva y muy molesta, que puede resultar agotadora, psíquica y físicamente para el paciente, lo que justifica el uso de medicación antitusígena. Suele ser uno de los síntomas más comunes, por lo que el paciente busca atención médica y el primer motivo de consulta en atención primaria.

Las causas más comunes de la tos son: mecánica (bronquitis, neumonía, pleuritis, fibrosis, tumores, cuerpo extraño), inflamatoria (asma, alergia, infección viral, contaminantes), extrapulmonar (rinorrea, reflujo gastroesofágico), reflejo alterado (infecciones virales, IECA, asma) y central (psicógena).

Clasificación

En relación con el mecanismo y el lugar de acción de los antitusígenos, pueden clasificarse en:

Fármacos demulcentes. Son sustancias con propiedades antiirritantes y frecuentemente edulcoradas, que a través de un mecanismo desconocido suprimen discretamente el reflejo tusígeno. Probablemente ejercen su acción en la orofaringe, a través de estimular la secreción salivar, deglución posterior de la misma y finalmente se suprime el reflejo tusígeno a través del bloqueo de la vía respiratoria superior. Si bien su efecto es muy socorrido en la práctica clínica habitual no especializada, carece de utilidad en los cuadros que cursen con una tos irritativa moderada o importante, teniendo un valor muy limitado y puntual en accesos de tos aislados y leves (el mismo que una tisana con miel o un simple caramelo).

Opiáceos. Actúan suprimiendo el reflejo tusígeno centralmente, tanto a nivel de la médula como del tronco cerebral. Constituyen los antitusígenos más efectivos y usados habitualmente en la práctica clínica diaria. Los más representativos de este grupo son la codeína y el dextrometorfano.

Anestésicos locales. Suprimen los receptores periféricos de la tos, localizados sobre la superficie de las vías respiratorias. Son muy efectivos, pero poco usados en la clínica habitual, salvo situaciones especiales, como evitar la tos durante técnicas invasivas del tipo de la broncofibroscopia.

Mucoactivos. Ejercen su acción de «mejorar» la tos, cuando ésta es secundaria a la formación de una mucosidad especialmente viscosa, lo que provoca una incapacidad para su normal movilización.

Broncodilatadores. Se comportan como antitusígenos sólo en aquellas situaciones que cursen con obstrucción bronquial secundaria a un fenómeno de broncoespasmo.

Mención especial tienen en este sentido el cromoglicato y el nedocromil sódico, fármacos antidegranulantes mastocitarios que son usados en el asma bronquial, pero con poca efectividad antitusígena.

Antitusígenos opiáceos

Son los fármacos más usados como antitusígenos en la práctica habitual, tanto por su potente actividad frente a la misma como por su fácil administración posológica.

Codeína

Mecanismo de acción

Ejerce su acción antitusígena a nivel central, actuando sobre estructuras neuronales donde se encuentra dicho control, especialmente en la médula y el tronco cerebral.

Acciones farmacológicas

Tiene acciones antitusígenas y analgésicas, especialmente en el control del dolor crónico de tipo neoplásico y degenerativo, no controlado por otros analgésicos. En otro sentido, un derivado de la codeína, la dihidrocodeína, tiene la capacidad de mejorar la disnea durante el ejercicio en pacientes afectados de EPOC (especialmente tipo enfisema), mejorando la tolerancia a la misma.

Farmacocinética

La codeína, y especialmente la forma de sal como fosfato, se absorbe adecuadamente por vía oral (> 80%) e intramuscular, teniendo ya actividad farmacológica entre 30 min y 1 h con la primera, y entre 10-30 min con la segunda (por vía rectal, su absorción es irregular). En el caso de la administración oral, los alimentos no interfieren especialmente con ella. Se une poco a las proteínas plasmáticas (< 10%) y una vez distribuida corporalmente cruza la placenta y se excreta en la leche materna. El efecto antitusígeno tiene una duración de aproximadamente 4-6 h; se elimina fundamentalmente por metabolización hepática y un 3-16% sin metabolizar por vía renal.

Efectos adversos

Son relativamente escasos y cabe señalar el *estreñimiento* (10% de los casos), que es sin duda el más frecuente. Las alteraciones del SNC (1-10% de los casos) se presentan como *somnolencia*, *depresión*, *confusión* y, paradójicamente, *agitación psicomotriz*. Más raramente, y casi siempre debido a sobredosificación, puede aparecer *depresión respiratoria* e incluso *coma*. En el aparato *cardiovascular* puede dar lugar a hipotensión o bradicardia. A *nivel gastrointestinal*, xerostomía (boca seca), epigastralgia, náuseas y vómitos, y en el *genitourinario*, espasmo uretral (muy raro). A *nivel dermatológico*, urticaria. Puede alargar el trabajo de parto.

Interacciones farmacológicas

Aumenta la toxicidad de fármacos depresores del SNC, como fenotiazinas, IMAO y bloqueadores musculares.

Aplicaciones terapéuticas

La codeína está indicada en situaciones que cursen con *tos seca irritativa*, especialmente en infecciones víricas de vías respiratorias superiores.

La dosis usada en niños menores de 2 años es de 1-1,5 mg/kg/día (dosis fraccionadas cada 4-6 h); entre los 2 y 6 años será de 2,5-5 mg/4-6 h, y entre 6 y 12 años, de 5-10 mg/4-6 h.

En el adulto es de 10-20 mg/4-6 h. Es necesario reducir estas dosis en pacientes con insuficiencia renal crónica o hepatocelular (cirrosis hepática), y no debe mezclarse con alcohol, ya que puede potenciar el efecto depresor del SNC.

En España la codeína se presenta en forma de comprimidos (30 mg) y soluciones orales (10 y 15 mg/5 ml). También se dispone de supositorios para administración rectal; sin embargo, su uso es muy escaso debido a su absorción errática.

Cuidados de enfermería

La tos no debe ser suprimida de forma indiscriminada: la productiva debe respetarse y la seca, o no productiva, debe ser tratada. Recuérdese que estos fármacos sólo suprimen el síntoma y no actúan sobre la causa subyacente.

El uso de la codeína como antitusígeno está restringido en niños con edades inferiores a 2 años. Además, hay que usarlo con especial precaución en: *a)* pacientes afectados de enfermedades respiratorias, en las que una depresión de dicho centro pudiera ocasionar empeoramiento de éstas (asma bronquial, broncopatía crónica, insuficiencia respiratoria crónica); *b)* en aquellas situaciones en las que disminuye su metabolismo y eliminación (ya comentado), y *c)* en ancianos (por tener una disminución de la metabolización hepática).

En la práctica diaria debe vigilarse el estado de conciencia durante su administración para detectar de forma temprana un posible efecto secundario sobre el SNC (somnolencia). Asimismo, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que aparezca estreñimiento pertinaz, que obligue a hacer cambios en la dieta, incremento de la fibra, o usando medicación contra el mismo (lactulosa). En los ancianos, y en relación con lo anterior, debe vigilarse que durante su administración tenga el paciente una deposición diaria, para evitar la impactación fecal, tan frecuente en este colectivo, especialmente si están encamados o tienen alteraciones en la movilidad.

Dextrometorfano

Es un isómero de la codeína, pero sin efecto analgésico.

Mecanismo de acción

Similar al de la codeína, actuando como un antitusígeno central e inhibiendo la misma, a nivel tanto medular como del tronco cerebral.

Farmacocinética

Se absorbe bien por vía oral, obteniéndose efectos antitusivos entre los 15 y 30 min después de su administración. Su efecto terapéutico se mantiene entre 4 y 6 h. Posteriormente, se metaboliza en el hígado y sus metabolitos se eliminan casi en su totalidad por medio de la orina.

Efectos adversos

Su tolerancia es muy buena, aunque de forma aislada se produce algún tipo de alteración (en menos del 1% de los casos), en especial de *tipo digestivo*, como náuseas, vómitos, molestias abdominales vagas y estreñimiento (aunque en menor cuantía que con codeína). La sobredosificación, al igual que la codeína, puede producir *somnolencia, nistagmo, visión borrosa, depresión respiratoria y coma*.

Interacciones farmacológicas

La quinidina, potente inhibidor del sistema degradativo hepático citocromo CYP2D6, puede interferir notablemente con el metabolismo del dextrometorfano, pudiendo aumentar su vida media y efecto biológico.

Dosificación

La vía de administración es únicamente oral. La dosis en niños de 2-6 años es de 2,5-7,5 mg/4-6 h; entre 6-12 años de 5-10 mg/4-6 h; mientras que en adultos se administra a razón de 10-20 mg/4 h o 30 mg/6-8 h. Se presenta en forma de comprimidos (30 mg) y soluciones orales (15 mg/5 ml).

Cuidados de enfermería

Su administración no presenta especiales complicaciones o cuidados, salvo evitar su sobredosificación, principalmente en sujetos que toman medicación antiarrítmica, como quinidina. Asimismo, debe evitarse en niños < 2 años y mantener en lugar seguro, dado que la presentación con edulcorantes puede facilitar el consumo incontrolado por éstos. En el caso de soluciones, deben agitarse enérgicamente antes de su administración, para facilitar su homogeneización. Asimismo, y para facilitar su biodisponibilidad oral, se debe recomendar la ingesta de una determinada cantidad de agua (100-200 ml) después de su administración.

FÁRMACOS MUCOACTIVOS: MUCOLÍTICOS Y EXPECTORANTES

Introducción

Se engloban dentro de este apartado aquellas sustancias que pueden modificar la composición reológica (viscosidad) del esputo patológico y facilitar su eliminación mediante la expectoración o progresión fisiológica funcional hacia cavidad orofaríngea y su paso a la vía digestiva a través de la deglución.

La mucosidad bronquial constituye una estructura laminar secretada por las células caliciformes o glandulares, dispuestas a lo largo de toda la vía respiratoria, especialmente desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales. Estructuralmente está compuesto por dos láminas: una externa (gel), que es la más viscosa gracias a su constitución formada por glucoproteínas unidas entre sí por enlaces bisulfuro, y que tiene como misión atrapar, mediante esta propiedad adhesiva, partículas extrañas orgánicas e impedir su penetración en la vía respiratoria y la afectación de la pared bronquial; y una interna, mucho más fluida que la anterior, que se sitúa en íntimo contacto con la superficie epitelial de la vía respiratoria, y que, dada su fluidez, permite el movimiento fisiológico de la mucosidad, mediante el sistema ciliar de la superficie epitelial, haciéndolo progresar hasta la faringe, y finalmente ser deglutido.

La secreción normal de un sujeto sano oscila entre 10 y 15 ml en 24 h, y su velocidad de progresión en la vía respiratoria de unos 2 cm/min. La mucosidad puede verse alterada en diversas enfermedades, como la EPOC, el asma bronquial, la fibrosis quística y las infecciones respiratorias. En estos procesos se produce un aumento de la viscosidad, bien por alteraciones cualitativas de sus componentes habituales, como por añadirse a los mismos elementos anómalos, especialmente ADN procedente de diversos detritus celulares involucrados en un proceso de índole inflamatoria.

Si bien algunos grupos de estudio, como la GOLD, no recomiendan el uso de mucolíticos de forma sistemática, diversas publicaciones sobre el uso de la N-acetilcisteína en la EPOC estable demuestran que beneficia a los pacientes sin provocar efectos adversos. Junto a los mucolíticos, la fisioterapia respiratoria y la hidratación son los complementos más útiles para favorecer la expectoración.

Clasificación de los agentes mucoactivos

Los fármacos mucoactivos pueden clasificarse, en general, en:

1. Sustancias que despolimerizan las glucoproteínas de la mucosidad (cisteínas y derivados).
2. Sustancias que regulan y equilibran los componentes de la mucosidad, disminuyendo la capacidad de adhesión de la capa gel (ambroxol).

- Sustancias enzimáticas que despolimerizan el ADN contenido en la mucosidad (ADNasa).

Cisteínas

Dentro de este último grupo, los fármacos más representativos son la cisteína y sus derivados, especialmente la N-acetilcisteína.

Mecanismo de acción

La N-acetilcisteína actúa sobre los puentes bisulfuro permitiendo la licuefacción de la mucosidad patológica y facilitando, por tanto, su aclaramiento del árbol traqueobronquial, especialmente si está enlentecido. Aparte de esta acción, tiene efecto antioxidante frente a diversos radicales libres prooxidantes, liberados durante procesos inflamatorios, incluidos la exposición a irritantes como el tabaco, humos y varios tóxicos, entre los que se incluye el oxígeno a concentraciones elevadas.

Farmacocinética

Se absorbe bien y con rapidez por vía oral, observándose su pico plasmático entre 1 y 2 h. Su metabolización se hace fundamentalmente por vía hepática.

Efectos adversos

La N-acetilcisteína administrada por vía oral puede producir *molestias digestivas* (1-10% de los pacientes); entre las más frecuentes están la aparición de náuseas, vómitos y epigastralgias, en especial el pacientes con antecedentes de úlcera gastroduodenal, y raramente (< 1%), a nivel del SNC (somnia o escalofríos). La administración intramuscular, raramente usada, puede producir *dolor local* por irritación en el punto de inyección, y por *vía aerosólica*, inducir fenómenos *broncoespásticos* importantes, sobre todo en sujetos con asma bronquial y EPOC. Por este motivo, debe administrarse, previamente a la misma, un broncodilatador (p. ej., un β -simpaticomimético) unos 10-15 min antes.

Aplicaciones terapéuticas

La N-acetilcisteína se usó como fármaco mucoactivo en la broncopatía obstructiva, tanto en las agudizaciones como en la fase estable, especialmente en aquellos pacientes en los que, a pesar de una correcta hidratación y un tratamiento adecuado, persiste una alteración en su capacidad para expectorar. Su administración en fase estable parece disminuir el número de agudizaciones, en particular en época invernal (hasta un 50%). Recientemente se ha demostrado, que su uso a dosis muy elevadas (600 mg tres veces al día), *disminuye la progresión de la fibrosis pulmonar idiopática* (enfermedad restrictiva con carácter progresivo).

Puede administrarse tanto por vía oral como aerosólica o parenteral, si bien las más comúnmente usadas son las dos primeras.

La dosificación es la siguiente: en adultos, por vía oral, 600 mg/día, con dosis fraccionadas de 200 mg tres veces al día (sobres), o dosis única de 600 mg (comprimidos efervescentes).

En niños: por vía oral, las dosis usadas son de 200-400 mg/día, y por vía aerosólica y parenteral de 600-900 mg/día.

La presentación en España de la N-acetilcisteína es en sobres de 200 mg, en comprimidos de 600 mg y en ampollas de 3 ml con 300 mg.

Cuidados de enfermería

Hay que asegurarse de que el paciente está bien hidratado con el fin de facilitar el efecto mucorregulador de los fármacos mucoactivos.

Para evitar la posibilidad de que se produzca broncoespasmo durante la administración inhalada, es necesario usar con anticipación un broncodilatador de tipo betamimético.

Las ampollas usadas por vía parenteral deben ser usadas en el momento inmediato a su apertura. En el caso de administración por vía inhalada, debe reconstituirse en suero fisiológico y usarse en las 24 h después de su apertura.

Es conveniente evitar los preparados farmacéuticos con asociaciones farmacológicas (expectorantes con antitusígenos, analgésicos, antihistamínicos y antibióticos).

Ambroxol

Sustancia derivada de *Albatoda varica*, planta conocida desde la antigüedad por tener propiedades medicinales en las afecciones respiratorias.

Mecanismo de acción

Estimula la producción fisiológica de mucosidad bronquial, restituyendo sus propiedades reológicas, en caso de alteración de las mismas, y disminuyendo su viscosidad. Este efecto lo ejerce, al parecer, en el interior de las células caliciformes encargadas de su síntesis.

Acciones farmacológicas

Aumenta el aclaramiento de la mucosidad bronquial, al estimular el movimiento ciliar del epitelio respiratorio. Asimismo, produce un incremento significativo del surfactante alveolar, disminuyendo, por tanto, la actividad tensoactiva del alvéolo y evitando su colapso. Otro efecto recientemente descrito es el antioxidante, al disminuir la síntesis de radicales de tipo hidroxilo. Del mismo modo, se ha observado cómo el ambroxol facilita la penetración de determinados antibióticos en las secreciones respiratorias (amoxicilina, eritromicina y cefuroxima), potenciando su efecto biológico.

Farmacocinética

Se absorbe regularmente por vía oral, presentando un pico plasmático a las 2 h de su administración, y no alterándose por la presencia de alimentos. Sufre posteriormente una biotransformación hepática entre un 30-50% y, por último, se produce una excreción biliar. Se distribuye de forma rápida por toda la economía corporal, salvo el líquido cefalorraquídeo y la leche materna, donde lo hace con mucha más lentitud y en menor cantidad.

Efectos adversos

Es un fármaco con una excelente tolerancia, tanto por vía oral como parenteral e inhalada. En raras ocasiones pueden producirse efectos adversos digestivos, tales como náuseas, vómitos o diarrea. No se conocen interacciones medicamentosas con el ambroxol.

Aplicaciones terapéuticas

Se usa habitualmente en todas aquellas situaciones que cursan con *incremento de la viscosidad de las secreciones respiratorias*, en particular en las broncopatías crónicas (agudizadas o no) e infecciones respiratorias (como tratamiento coadyuvante). La administración de ambroxol oral a largo plazo en pacientes con EPOC ha demostrado reducir el número de agudizaciones.

La dosis parenteral (preferentemente intravenosa) será: en adultos y niños mayores de 5 años, 30-45 mg/día; entre 2 y 5 años, 1,25 a 1,6 mg/kg/día, y en menores de 2 años, 1,25 mg/kg/día.

La dosis por vía oral será: en adultos, de 90-180 mg/día; en niños con edades superiores a 5 años, 15 mg/8 h; entre 2 y 5 años, 7,5 mg/8 h, y en menores de 2 años, 7,5 mg/12 h.

La dosis por vía inhalatoria será: en adultos, 15-30 mg/2-3 veces/día; en niños mayores de 5 años, 15-30 mg/2-3 veces/día; entre 2 y 5 años, 7,5-15 mg/2-3 veces/día, y en menores de 2 años, 7,5-15 mg/1-2 veces/día.

BIBLIOGRAFÍA

- Barnes PJ, Adcock IM. How Do corticosteroids work in asthma? *Ann Intern Med.* 2003;139:359-70.
- Cooper CB, Tashkin DP. Recent developments in inhaled therapy in stable chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ.* 2005;330:640-4.
- Currie GP, Devereux GS, Lee DKC, Ayres JG. Recent developments in asthma management. *BMJ.* 2005;330:585-9.
- Plaza V. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). Barcelona: Mayo; 2003.
- Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ.* 2001;322:1271-4.
- Vaquero MJ, Casan P, Castillo J, Perpiña M, Sanchis J, Sobradillo V, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax.* 2003;58:204-10.



CASOS CLÍNICOS

73. Un paciente deportista habitual, diagnosticado recientemente de asma bronquial leve intermitente, comienza con sintomatología disneizante que limita marcadamente la práctica de ejercicio que habitualmente toleraba. ¿Qué fármaco de elección está indicado para permitirle desarrollar su normal capacidad durante el ejercicio?
74. Un paciente de 16 años, con asma conocida, en tratamiento con corticoides inhalados, consulta a su médico por la aparición de manchas blanquecinas en la mucosa oral. ¿Qué actitud debe adoptarse?
75. Sujeto asmático, que ingresa en un centro hospitalario por una agudización grave de la enfermedad. A pesar del tratamiento recibido, el paciente desarrolla un cuadro de retención de secreciones importante, motivo por el cual se decide iniciar tratamiento con cisteína inhalada. ¿Qué precaución ha de tomarse en este paciente?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

- 175. Un paciente diagnosticado de temblor esencial y asma bronquial, acude a su médico por intolerancia al salbutamol, fármaco prescrito para el control de su sintomatología, por exacerbación del temblor y marcada limitación de su calidad de vida. ¿Qué otro broncodilatador se le podría prescribir sin que le repercutiera de forma negativa en su enfermedad de base?**
- Terbutalina.
 - Salmeterol.
 - Formoterol.
 - Bromuro de ipratropio.
 - Ninguno de los anteriores.
- 176. ¿Cuál de los siguientes fármacos puede incrementar los efectos tóxicos cardiovasculares de los broncodilatadores adrenérgicos?**
- Dobutamina.
 - Amitriptilina.
 - Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).
 - Todas las respuestas anteriores son correctas.
 - Las opciones a) y c) son correctas.
- 177. ¿Cuál de los siguientes efectos adversos es más frecuente durante la administración de codeína oral?**
- Somnolencia.
 - Irritabilidad.
 - Estreñimiento.
 - Cefaleas.
 - Exantema cutáneo.
- 178. Un enfermo con EPOC durante una agudización moderada (que no precisó ingreso hospitalario) se queja de tener una tos irritativa insoportable. ¿Cuál de los siguientes fármacos estaría contraindicado formalmente?**
- Broncodilatadores.
 - Antibióticos.
 - Codeína oral.
 - Corticoides.
 - Mucorreguladores.
- 179. Los esteroides por vía parenteral, se utilizan en el asma para:**
- Prevención de las crisis.
 - Acompañamiento de los β -simpaticomiméticos
 - Crisis graves y en los estados de mal asmático.
 - No se utilizan por esa vía.
 - El asma laboral.
- 180. Una de las complicaciones más frecuentes en el uso de corticoides inhalados es:**
- La neumonía por *Streptococcus pneumoniae*.
 - La candidiasis orofaríngea.
 - La neuropatía por esteroides.
 - La vasculitis lobar pulmonar.
 - La osteoporosis en mujeres.

ANTIÁCIDOS, ANTIEMÉTICOS Y EMÉTICOS

L. Barrientos Merino y A.M. González Pérez

OBJETIVOS

- Definir los conceptos y bases fisiológicas relacionadas con la secreción ácida y la emesis.
- Identificar los diferentes principios activos empleados habitualmente en el tratamiento sintomático de la hipersecreción ácida y patologías asociadas, así como en el control de las náuseas y los vómitos.
- Analizar las diferentes intervenciones de enfermería a la hora de afrontar estas disfunciones.
- Promover una conciencia sanitaria entre los profesionales de enfermería orientada hacia la prevención, utilizando la educación sanitaria como herramienta fundamental.

ANTIÁCIDOS

Introducción

La integridad anatómica y funcional del epitelio gastroduodenal depende del equilibrio entre los mecanismos protectores (secreción de mucosidad y bicarbonato, alta tasa de renovación celular, vascularización) y los agresores (secreción de ácido clorhídrico y pepsina). El epitelio gástrico está altamente especializado y cuenta con diferentes glándulas (pilóricas, fúndicas o gástricas) compuestas por tres tipos de células que segregan distintas sustancias (células epiteliales, mucosas y parietales). Las células parietales son las responsables de la secreción ácida, la cual desempeña un papel fundamental en el proceso digestivo. También intervienen en dicho proceso mediadores celulares, tales como la acetilcolina, la histamina y la gastrina, que, a través de sus correspondientes receptores localizados en la célula parietal, son los responsables de la activación de la bomba $H^+/K^+ATPasa$ encargada de la secreción.

Existen diversas alteraciones y entidades patológicas, tales como la gastritis, esofagitis por reflujo, úlcera péptica de localización gástrica o duodenal o síndrome de Zollinger-Ellison, entre otras, directamente relacionadas con la hipersecreción ácida. El tratamiento farmacológico se basa fundamentalmente en el bloqueo de los receptores responsables de transmitir la señal secretora, la estimulación de procesos protectores y la regeneración celular del tejido afectado. Por otra parte, la colonización bacteriana por parte de *Helicobacter pylori* es un hecho habitual en lesiones gástricas y duodenales que condiciona de manera decisiva el pronóstico y las posibles complicaciones de estas enfermedades digestivas. Su detección y erradicación es fundamental en el tratamiento y la prevención de recaídas.

Clasificación

Inhibidores de la secreción ácida. Antihistamínicos H_2 , inhibidores de la bomba protónica, anticolinérgicos.

Neutralizantes de la secreción ácida. Antiácidos.

Protectores de la mucosa. Acexamato de cinc, sucralfato, dosmalfato, sales de bismuto coloidal, misoprostol, carbenoxolona.

Inhibidores de la secreción ácida

Antihistamínicos H₂

Cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina, roxatidina.

Mecanismo de acción. Disminuyen la secreción ácida gástrica mediante el bloqueo competitivo y reversible de los receptores H₂ de la histamina localizados en la célula parietal. Inhiben la secreción ácida basal controlada por la histamina, gastrina y acetilcolina, así como la inducida por otros estímulos, como alimentos o distensión gástrica. Al reducir el volumen total de jugo gástrico y aumentar su pH, reducen también de forma indirecta la secreción de pepsina, disminuyen la liberación de factor intrínseco y no modifican la velocidad de vaciamiento gástrico ni la actividad secretora pancreática.

Aplicaciones terapéuticas. Son antiulcerosos eficaces, si bien están siendo desplazados por los inhibidores de la bomba de protones en el tratamiento de las úlceras asociadas a infección por *H. pylori* y en la esofagitis péptica. Se emplean de forma habitual en la profilaxis y el tratamiento de la úlcera péptica, hiperacidez gástrica, gastritis erosiva, esofagitis por reflujo, síndrome de Zollinger-Ellison, profilaxis de la hemorragia por erosiones gastrointestinales en coma hepático fulminante, así como en la prevención de úlceras duodenales por consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE); en general, como profilácticos frente a gastropatía por AINE no parecen mostrar eficacia a nivel gástrico, pero sí a nivel duodenal.

Dentro de los miembros del grupo existen diferencias en cuanto a la potencia antsecretora (la famotidina es la más potente), estableciéndose dosis equivalentes en potencia entre ellos, y se considera que la ranitidina es el fármaco que cuenta con más experiencia en su uso. La posología de ranitidina en úlceras y esofagitis por reflujo es de 150 mg cada 12 h o 300 mg por la noche durante 4-8 semanas, y en casos se necesitan 150 mg cada 6 h durante 3 meses. En el síndrome de Zollinger-Ellison la dosis recomendada es de 150 mg cada 8 h, y puede incrementarse hasta 6 g al día. En la profilaxis del síndrome de Mendelson la pauta está basada en 150 mg 90-120 min antes de la anestesia general, acompañada de 150 mg la noche anterior. La prevención y el tratamiento de úlcera por estrés en pacientes en situación de alto riesgo implica la utilización de la vía intravenosa en infusión continua (diluir en suero fisiológico o glucosado al 5%) 150-300 mg/día. Cuando la vía oral no es posible, la dosificación en administración intravenosa habitual es de 50 mg cada 6-8 h diluidos a administrar en 15-20 min.

Efectos adversos. Son escasos, y los más significativos son las posibles alteraciones del ritmo intestinal, mareo,

cansancio, cefalea, confusión, dolores musculares e hipersensibilidad cutánea. La cimetidina presenta efectos adicionales a nivel endocrino (ginecomastia, impotencia, galactorrea, disminución de la libido), a nivel del sistema nervioso central (agitación, alucinaciones, confusión, somnolencia, sobre todo en ancianos o en pacientes con insuficiencia renal o hepática), así como a nivel hematológico, hepático y cardiovascular (bradicardia e hipotensión en administración IV rápida). Los antihistamínicos H₂ presentan categoría B de riesgo gestacional.

Interacciones farmacológicas. Los antiácidos disminuyen su concentración, inhiben el metabolismo de las sulfonilureas y disminuyen la biodisponibilidad del atazanavir. La cimetidina es un importante inhibidor enzimático, por lo que presenta múltiples interacciones, la ranitidina sólo tiene un 10% de esta capacidad inhibitoria y el resto de grupo no la presenta, por lo que el número y la relevancia de las interacciones es poco significativo.

Inhibidores de la bomba de protones

Esomeprazol, lansorazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol.

Mecanismo de acción. Inhiben, de forma selectiva, la bomba de hidrogeniones por bloqueo de la enzima H⁺/K⁺ATPasa presente en la célula parietal gástrica, uno de los sistemas más importantes en la regulación de la secreción ácida e independiente del estímulo desencadenante.

Aplicaciones terapéuticas. Todos los componentes de este grupo presentan una especial utilidad en el tratamiento sintomático y de mantenimiento a largo plazo de la esofagitis por reflujo esofágico, úlcera gástrica y duodenal asociada a *H. pylori*, síndromes hipersecretorios (síndrome de Zollinger-Ellison), así como tratamiento y prevención de alteraciones del tracto digestivo alto asociadas al consumo de AINE (forman parte habitual como complemento en la mayoría de los tratamientos analgésicos). Existen diversos principios activos dentro de este grupo, todos ellos con perfiles farmacológicos muy similares, y el omeprazol es el fármaco que cuenta con más experiencia en su uso, y es el modelo estructural de partida de nuevos fármacos, por lo que habitualmente se toma como referencia. La vía de elección para su administración es la oral, pero tenemos que tener en cuenta que este principio activo se degrada con rapidez en pH ácido, por lo que las formas farmacéuticas utilizadas en la actualidad son comprimidos recubiertos gastrorresistentes y cápsulas de disolución entérica que no deben ser partidas ni masticadas.

1. Vía oral: úlcera y reflujo esofágico 20-40 mg /24 h durante 2-4 semanas; úlcera duodenal asociada a *H. pylori*: 20 mg /12 h durante 1-2 semanas; tratamiento de mantenimiento a largo plazo de la úlcera gastroduodenal o esofagitis péptica: 20 mg/día hasta 1 año; profi-

laxis de gastroenteropatía por AINE: 20 mg/24 h; síndrome de Zollinger-Ellison: inicialmente 60 mg/24 h para seguir con 20-120 mg/día (dosis superiores a 80 mg deben repartirse en 2 tomas).

- Vía intravenosa: vía alternativa cuando la oral no es posible o está contraindicada. La dosificación habitual es de 40 mg/24 h diluidos en suero fisiológico o glucosado al 5% a administrar en 20-30 min (el síndrome de Zollinger-Ellison requiere dosis mayores e intervalos más cortos para lograr la misma cobertura que por vía oral).

Efectos adversos. Posibles alteraciones transitorias y de intensidad moderada a nivel digestivo, tales como dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, flatulencia, hipergastrinemia, posible elevación de transaminasas y cefalea.

Interacciones farmacológicas. Posible disminución de la efectividad de anticonceptivos orales por inducción de su metabolismo (lansoprazol), así como posible aumento del efecto de benzodiazepinas, digoxina, fenitoína, clozapina, anticoagulantes orales y ciclosporina. Disminución de la absorción de antifúngicos (ketoconazol, itraconazol), por lo que se recomienda separar su administración al menos 2-3 h. Posible disminución en la efectividad de corticoides (prednisona) y disminución de la biodisponibilidad de atazanavir. Categoría C de riesgo gestacional.

Cuidados de enfermería. Este principio activo muestra todo su potencial inhibidor cuando la secreción ácida está activada, por lo que se recomienda su administración junto con comida y en ningún caso simultáneamente con otros principios activos que reduzcan la secreción ácida, ya que el omeprazol es un profármaco que necesita de una conversión posterior a su absorción entérica para lograr la inhibición de las bombas activadas a nivel de la célula parietal.

Anticolinérgicos

Pirenzepina, telenzepina: fármacos sintéticos tricíclicos relacionados estructuralmente con la imipramina (antidepresivo) que actúan bloqueando receptores muscarínicos M_1 en las células de la mucosa gástrica reduciendo la secreción de ácido mediada por la acetilcolina. Presentan importantes reacciones de tipo muscarínico (sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, etc.).

Neutralizantes de la secreción ácida: antiácidos

Los antiácidos orales son compuestos no absorbibles de carácter básico cuyo mecanismo de acción se basa en la neutralización del ácido clorhídrico de las secreciones gástricas. Los más utilizados en la actualidad son compuestos a base de aluminio y/o magnesio, habitualmente en asociación formando complejos moleculares (almagato, almasilato, hidrotalcita o magaldrato) donde la acción inicial rápida de magnesio se ve complementada

con la neutralización sostenida propia del aluminio. Se emplean como alivio sintomático en la hiperacidez gástrica, dispepsia ulcerosa y no ulcerosa, así como en reflujo gastroesofágico. Por otro lado, debemos señalar que las sales de aluminio se emplean en la hiperfosfatemia por insuficiencia renal crónica y el hidróxido de magnesio como laxante. Todos estos compuestos están contraindicados en insuficiencia renal e hipofosfatemia.

Cuidados de enfermería. En general, se administran 1-3 h después de las comidas y al acostarse o a demanda según los síntomas. Estos complejos pueden modificar la absorción de diversos fármacos (digoxina, tetraciclinas, quinolonas, sales de hierro e isoniazida), por lo que deben administrarse con un intervalo de al menos 2-3 h entre ellos. La utilización de complejos mixtos a base de aluminio y magnesio minimiza los posibles efectos sobre el tránsito intestinal que manifiestan por separado estos elementos (aluminio, astringente y retardante del vaciamiento gástrico; magnesio, efectos inversos).

Tanto el bicarbonato sódico como el carbonato cálcico están actualmente en desuso, ya que producen secreción de rebote de ácido y pepsina, así como alcalosis (riesgo en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, fracaso renal, cirrosis y embarazo). Categoría B de riesgo gestacional.

Protectores de la mucosa

Aceexamato de cinc. Derivado del ácido aminocaproico con acción antiulcerosa y gastroprotectora indicado en el tratamiento de la úlcera péptica y en la profilaxis de gastropatía por AINE.

Sucralfato. Complejo sulfato-alumínico útil como antiulceroso a nivel gástrico y duodenal, así como en profilaxis de hemorragia digestiva por úlcera por estrés en pacientes en situación grave y en casos de gastritis crónica. Posible empleo tópico en aftas orales debidas a tratamiento con citostáticos así como en ciertas úlceras genitales (enfermedad de Behçet).

Dosmalfato. Análogo del sucralfato, eficaz en la prevención de gastropatía por AINE. Por su composición, que incluye aluminio, y con objeto de minimizar su posible absorción, se recomienda su administración en estómago vacío y evitando toma conjuntamente con zumos que contengan cítricos.

Sales de bismuto coloidal (dicitratobismutato tripotásico). Componente de los regímenes para la erradicación de *H. pylori* junto con otros inhibidores de la secreción ácida y antibióticos. Por sus características fisicoquímicas tras su administración oral precipita a nivel gástrico uniéndose a proteínas del lecho de la úlcera formando una capa protectora evitando la acción de otros agentes lesivos. Estimula la síntesis de prostaglandinas a nivel de la mucosa gástrica. Sólo una pequeña parte de este metal es absorbido eliminándose por las heces de forma mayoritaria, tiñéndolas de color negro.

Misoprostol. Citoprotector análogo sintético de la prostaglandina E₁, cuya indicación principal es la prevención de la gastropatía por AINE en pacientes en situación de riesgo, resultando muy efectivo en la prevención de complicaciones graves, tales como perforación, hemorragia y estenosis pilórica. Muestra una eficacia similar a la de los antihistamínicos H₂ en la resolución de la úlcera péptica, aunque no es un fármaco considerado de primera elección por sus frecuentes efectos secundarios (diarrea y dolor abdominal), así como por su capacidad teratogénica durante el primer trimestre del embarazo (categoría X de riesgo gestacional).

Carbenoxolona. Compuesto esteroídico derivado del ácido glicirrónico (raíz de regaliz) con capacidad estimulante de la secreción mucosa de la pared gástrica promoviendo así su protección. Sus efectos adversos están relacionados con su capacidad para activar receptores aldosterónicos, ejerciendo acciones mineralocorticoides (hipernatremia, hipopotasemia, hipertensión, edemas).

ANTIEMÉTICOS Y EMÉTICOS

Introducción

El vómito es un acto reflejo de naturaleza compleja regulado e influenciado por diversos sistemas (digestivo, motor, nervioso, hormonal), que surge en respuesta a estímulos de muy diversa naturaleza (percepciones visuales, olorosas, gustativas, emocionales, sustancias tóxicas, movimiento, hormonas, neurotransmisores, fármacos, etc.). Este conjunto de señales son integradas en el centro del vómito, estructura funcional compleja localizada bilateralmente en la formación reticular del bulbo raquídeo, muy próxima a otros núcleos involucrados en la respuesta emética (centro salivatorio, respiratorio y vasomotor, entre otros). Además de esta estructura, existe otra zona de recepción de señales emetizantes, fundamentalmente de origen químico, localizada en la porción lateral del área postrema del suelo del IV ventrículo, denominada zona quimiorreceptora «gatillo». Esta zona cuenta con una importante conexión vagal, así como la presencia de numerosos neurotransmisores (noradrenalina, acetilcolina, dopamina, serotonina, sustancia P, opioides endógenos, etc.). La activación de los diversos receptores presentes en esta estructura (especialmente dopaminérgicos y serotoninérgicos) desencadena una cascada de respuestas, canalizadas a través del centro del vómito, que dan como resultado la expulsión del contenido gástrico. Por este motivo, es esta zona, y más concretamente los receptores aquí localizados es el lugar de actuación de la mayoría de fármacos antieméticos.

Antieméticos

Bloqueadores de receptores dopaminérgicos D₂

Ortopramidas

Metoclopramida, cleboprida, domperidona, alizaprida.

Mecanismo de acción. A dosis convencionales, su acción antiemética se debe al bloqueo de receptores dopaminérgicos D₂. Esta acción se ve complementada por un efecto procinético basado en su actividad como agonistas de receptores serotoninérgicos 5-HT₄, lo que se traduce en un incremento del tono del esfínter esofágico inferior, relajación del esfínter pilórico, reducción del tono basal duodenal, facilitando el vaciamiento gástrico y estimulando el peristaltismo. A dosis elevadas consiguen bloquear también receptores serotoninérgicos 5-HT₃, por lo que resultan útiles en casos de náuseas y vómitos secundarios al tratamiento con citostáticos y radioterapia.

Aplicaciones terapéuticas. Útiles en el tratamiento de náuseas y vómitos de diversa etiología (incluyendo los asociados a uremia, neoplasia, radiación y postoperatorio de cirugía no abdominal, opioides, anestésicos y citostáticos), coadyuvantes en radiología digestiva e intubación gastrointestinal. Además, presentan una significativa efectividad en *gastroparesia* y *reflujo esofágico* debido principalmente a su actividad procinética.

Cuidados de enfermería. Los principales efectos adversos que deben ser objeto de vigilancia están relacionados directamente con la dosis y su capacidad de acción en el sistema nervioso central, especialmente en el caso de niños y ancianos (la domperidona, por su escasa penetración central, es la más segura). El paso de la barrera hematoencefálica y su interacción con los receptores allí localizados se puede manifestar a través de signos tales como sedación, somnolencia, desorientación (el paciente debe evitar el manejo de vehículos y maquinaria), síntomas extrapiramidales (acatisia, discinesia tardía, parkinsonismo, distonía, trismo, tortícolis, espasmo facial, opistótonos, potenciación de los efectos adversos del litio, fenotiazidas y levodopa). La administración prolongada de estos antieméticos puede originar alteraciones a otros niveles, tales como: a nivel hormonal, con hiperprolactinemia (ginecomastia, galactorrea y alteraciones menstruales); a nivel digestivo, por un exceso de estimulación del tránsito (diarrea, están contraindicadas en caso de hemorragia digestiva, obstrucción, perforación e isquemia intestinal y no deben emplearse antes de 4 días tras cirugía abdominal); a nivel sanguíneo en niños recién nacidos (metahemoglobinemia), y a nivel cardiovascular (crisis hipertensivas en pacientes con feocromocitoma).

Neurolépticos

Fenotiazidas. La *tietilpiperezina* es un principio activo que suma a su acción antidopaminérgica una actividad antihistamínica H₁. Usado, en tratamientos cortos, como antiemético y antivertiginoso (mareo y vértigo asociado a alteraciones laberínticas). Su empleo conlleva con mucha frecuencia la aparición de síntomas extrapiramidales, sobre todo en niños y ancianos, así como otras alteraciones (somnolencia, astenia, sequedad de boca, tinnitus, taquicardia, etc.).

Butirofenonas. El *haloperidol* es un neuroléptico de alta potencia muy utilizado en el tratamiento de los síntomas psicóticos, trastornos de conducta, agitación, tics, síndrome de La Tourette y que a nivel digestivo muestra efectividad frente a náuseas y vómitos provocados por quimioterapia.

El *droperidol* se utiliza en neuroleptoanestesia, que junto a diversas propiedades (estabilizador psicoafectivo, relajante, potenciador de la analgesia opiode, facilitador del flujo sanguíneo periférico por dilatación arteriocapilar, atenuador de las reacciones adrenérgicas, histamínicas y colinérgicas) presenta actividad antiemética postoperatoria.

Bloqueadores de receptores serotoninérgicos (5-HT₃)

Ortopramidas a altas dosis

Metoclopramida, cleboprida, pancoprida.

Granisetrón, ondansetrón, tropisetrón

Mecanismo de acción. Están relacionados estructuralmente con la serotonina y actúan como bloqueadores selectivos de receptores 5-HT₃ centrales, periféricos, así como los localizados en el tracto gastrointestinal alto, sin afectar a los receptores D₂, histamínicos ni muscarínicos.

Aplicaciones terapéuticas. Profilaxis y tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia antineoplásica o radioterapia, así como en postoperatorio de adultos y niños mayores de 2 años. Son fármacos muy potentes, de uso hospitalario y elevado coste. El ondansetrón es el principio activo del grupo con el que existe más experiencia y cuya pauta posológica en quimioterapia es de 8 mg por vía intravenosa (diluidos en suero fisiológico o glucosado al 5%) a perfundir en 15 min, 30 min antes de la sesión pudiendo repetir la administración a las 4-8 h si el citostático es altamente emetógeno. Como alternativa, 24-32 mg por vía intravenosa, diluidos y administrados en 15 min, en una sola infusión 30 min antes de la quimioterapia. En emesis retardada, 8 mg por vía oral, cada 12 h por un máximo de 5 días. En radioterapia 8 mg por vía oral cada 8 h comenzando 2 h antes de la sesión y durante 5 días. En profilaxis de emesis quirúrgica, 4 mg por vía intravenosa en inducción anestésica seguidos de 4 mg, por vía oral cada 12 h tras la intervención.

El tropisetrón posee una vida media elevada, por lo que puede administrarse en una única dosis diaria de 5 mg.

Efectos adversos. Cefalea, alteraciones del tránsito intestinal, elevación de transaminasas, sensación de calor, visión borrosa y vértigo en administración intravenosa rápida.

Bloqueadores de receptores de la histamina H₁

Dimenhidrinato y meclozina: controlan las náuseas y los vómitos producidos, principalmente por el movimien-

to y alteraciones del equilibrio (anticinetósicos y antivertiginosos).

Doxilamina: empleada en el control de vómitos graves durante el embarazo por su seguridad durante el primer trimestre (categoría A de riesgo gestacional). Se administran 20 mg al acostarse, pudiéndose añadir 10 mg al levantarse y repetir la dosis a media tarde si los vómitos persisten. Provoca sedación y somnolencia, ya que difunde con facilidad a través de la barrera hematoencefálica.

Otros

Aprepitant. Antagonista de la sustancia P que se emplea como coadyuvante del ondansetrón y la dexametasona en la profilaxis de náuseas y vómitos, agudos y diferidos, en quimioterapia altamente emetógena basada principalmente en el cisplatino.

Nabilone, levonantrórol. Cannabinoides sintéticos que presentan propiedades además de antiemética, sedante y psicotrópica. Empleados como alternativa en emesis grave asociada a quimioterapia antineoplásica.

Dexametasona, metilprednisolona. Corticoides utilizados principalmente en asociación con neurolépticos y ortopramidas en vómitos debidos a ciclos de quimioterapia.

Lorazepam. Benzodiazepina de vida media intermedia empleada principalmente en el tratamiento de la ansiedad, como hipnótico ligero e inductor al sueño en pre y postoperatorio. Además presenta cierto efecto antiemético, por lo que se usa como coadyuvante de otros antieméticos en tratamientos con citostáticos.

Vitamina B₆ (piridoxina). Vitamina hidrosoluble que aparece asociada en determinadas preparaciones farmacéuticas junto con antieméticos, por ejemplo doxilamina, ya que parece que potencia sus efectos.

Eméticos

Principios activos utilizados principalmente en situaciones de urgencia donde se necesita la expulsión del contenido gástrico por la ingestión de determinadas sustancias tóxicas de manera involuntaria (accidente) o voluntaria (autólisis).

Apomorfina. Derivado sintético de la morfina con escasa capacidad analgésica y notable efecto estimulante dopaminérgico a nivel de la zona quimiorreceptora. Su efecto emético es rápido pero presenta tolerancia con facilidad.

Jarabe de ipecacuana. Obtenido de la raíz de *Cephaelis ipecacuana* o *Cephaelis acuminata*, cuyos principios activos son la emetina y la cefaelina. Producen vómito por estimular la zona gatillo. Riesgo de alteraciones cardíacas graves con altas dosis.

Sales de cobre y cinc. Irritantes de la mucosa.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Dispepsia, acidez, dolor epigástrico, reflujo, náuseas y vómitos son simplemente síntomas de una disfunción digestiva cuya etiología debe ser conocida con objeto de realizar una correcta intervención terapéutica.
- El tratamiento farmacológico en las enfermedades relacionadas con la hipersecreción gástrica suele ser muy rápido y efectivo sintomatológicamente, lo que lleva a muchos pacientes a suspender su tratamiento. El personal de enfermería debe informar y asesorar al paciente respecto a este hecho, ya que esta práctica conlleva con frecuencia fenómenos de rebote, recidivas, cronificación y en el caso de lesión de la mucosa, el epitelio gástrico no tiene el tiempo suficiente para completar los procesos de regeneración y cicatrización necesarios.
- La intervención de enfermería en los fenómenos de hipersecreción gástrica debe ir dirigida hacia el cumplimiento terapéutico integral (cumplimiento posológico, modificación de hábitos y estilos de vida, alimentación, revisiones periódicas y control de cualquier factor que desencadene la disfunción).
- La atención nutricional es decisiva dentro del plan de educación sanitaria con objeto de conseguir la máxima eficacia en el tratamiento farmacológico de las enfermedades relacionadas con la acidez, evitar recaídas, cronificaciones y complicaciones. Esta intervención comienza con la recomendación de recibir tres comidas diarias en una atmósfera relajada, de forma sistemática, en raciones pequeñas con objeto de evitar la excesiva distensión del estómago, limitar el consumo de bebidas y alimentos que contengan sustancias gastrolesivas (cafeína, picantes, alcohol, bebidas carbonatadas), interrumpir o disminuir el consumo de tabaco, así como realizar un uso racional de medicamentos, especialmente en lo que se refiere a analgésicos no esteroideos, corticoides y otros fármacos potencialmente perjudiciales para la mucosa digestiva.
- La administración de ranitidina debe ir acompañada de alimentos, y los antiácidos, si están prescritos, deben administrarse 1-2 h antes o después del anti H₂.
- La infusión intravenosa rápida o de altas dosis de antihistamínicos H₂ puede provocar alteraciones del ritmo cardíaco.
- Los antiácidos puede interferir la absorción de diversos fármacos incrementando sus efectos (quinidina, seudoefedrina, levodopa, ácido valproico, dicumarol), disminuyéndolos (digoxina, tetraciclinas, corticoides, ranitidina, quinolonas, fenotiazidas, sales de hierro, salicilatos e isoniazida) o incluso pueden provocar la disolución prematura de las cubiertas entéricas, por lo que deben administrarse separados de ellos al menos 2-3 h.
- La administración de antiácidos debe realizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión y edemas, insuficiencia renal (especialmente las sales de aluminio y magnesio), dietas pobres en fosfatos y porfiria. En pacientes dializados deben controlarse las concentraciones de fosfatos.
- Los inhibidores de la bomba de protones se degradan con rapidez en pH ácido, por lo que las formas farmacéuticas utilizadas en la actualidad son comprimidos recubiertos gastroresistentes y cápsulas de disolución entérica que no deben ser partidas ni masticadas. Se recomienda su administración junto con comida y en ningún caso simultáneamente con otros principios activos que reduzcan la secreción ácida. Para la administración por sonda nasogástrica se pueden abrir las cápsulas entéricas y suspender en líquido los microgránulos con recubrimiento entérico contenidos en ellas.
- La erradicación de *H. pylori* con inhibidores de la bomba de protones y antibióticos va asociada a un rápido alivio de los síntomas, una elevada tasa de cicatrización de las lesiones en la mucosa y una remisión prolongada de las úlceras pépticas, reduciéndose así la aparición de complicaciones como la hemorragia gastrointestinal y la necesidad de administración prolongada de antiseoretos.
- Debemos tener siempre presente que todos los AINE son en mayor o menor grado gastrotóxicos (los inhibidores COX₂ selectivos parecen mostrar una menor incidencia de alteraciones digestivas en tratamientos a medio y largo plazo). Su acción está relacionada con el bloqueo de la síntesis de prostaglandinas, mediadores celulares que, entre otras acciones, controlan el tono del esfínter esofágico y estimulan la producción de mucosidad protectora gástrica.

- Los fármacos antieméticos se emplean para controlar los síntomas cuando el tratamiento etiológico no es posible y/o existe riesgo de alteración hidroelectrolítica (en caso de vómitos prolongados puede ser necesario reemplazar fluidos y electrolitos, especialmente en niños, ancianos y pacientes en estado frágil).
- El tratamiento antiemético profiláctico en quimioterapia y analgesia con opioides es fundamental para conseguir una óptima aceptación por parte del paciente.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Farreras R. Tratado de medicina interna. 15.^a ed. Madrid: Elsevier; 2004.
 Flórez, J. Farmacología humana. 4.^a ed. Madrid: Masson; 2003.
 Guyton H. Tratado fisiología médica. 10.^a ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2005.
 Kossier B, Erb G, Blais K, Wilkinson JM. Fundamentos de Enfermería. Vol. I-II. 7.^a ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2005.

Lilley A. Farmacología en enfermería. 2.^a ed. Madrid: Mosby; 2000.
 Mosquera JM, Galdós P. Farmacología Clínica para enfermería. 4.^a ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2005.
 Pacheco E. Farmacología y práctica de enfermería. Barcelona: Masson; 2000.
 Villa L. Medimecum: guía de terapéutica farmacológica. Madrid: Adis; 2006.



CASOS CLÍNICOS

76. Paciente varón de 39 años, comercial, fumador de 20 cigarrillos al día y consumidor ocasional de alcohol que acude a consulta por dolor epigástrico agudo interprandial, dispepsia y dolor abdominal. Desde hace 1 mes se automedica con piroxicam 20 mg/día por cefalea de tensión habitual. Se le realizan pruebas radiológicas de contraste, endoscopia y prueba de presencia de *H. pylori*, con que lo que se establece el diagnóstico de úlcera péptica asociada a duodenitis erosiva, así como positivo en *H. pylori*. Se le prescribe tratamiento farmacológico inicial consistente en 20 mg de omeprazol con 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina, dos veces al día durante 1 semana y supresión del antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Identificar los factores desencadenantes del proceso.

77. Indicar las intervenciones de enfermería.

78. Explicar la trascendencia y el significado del resultado positivo en la prueba de *H. pylori*.



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

181. ¿Cuál de los siguientes fármacos tiene, junto con su capacidad protectora de la mucosa digestiva, una grave acción teratógena durante el primer trimestre del embarazo?

- Lansoprazol.
- Dosmalfato.
- Almagato.
- Misoprostol.
- Ranitidina.

182. ¿Cuál de los siguientes principios activos puede ser responsable de la aparición de lesiones ulcerativas a nivel gástrico y esofágico?

- Ibuprofeno.
- Naproxeno.
- Metamizol.
- Piroxicam.
- Todos los anteriores.

183. ¿Cuál de los siguientes fármacos se comporta como antiemético, antidopaminérgico a nivel del sistema nervioso central y estimula la musculatura lisa del tracto gastrointestinal incrementando el tono y el peristaltismo?
- a) Nabilona.
 - b) Ranitidina.
 - c) Ondansetrón.
 - d) Esomeprazol.
 - e) Metoclopramida.
184. La actividad antiemética del ondansetrón está relacionada con:
- a) El bloqueo de receptores 5-HT₃.
 - b) El bloqueo de receptores D₂.
 - c) El bloqueo de receptores M₁ a nivel vestibular.
 - d) Bloqueo del receptor 5-HT₄.
 - e) Bloqueo del receptor H₂.
185. El tetrahidrocannabinol es un alcaloide (cannabinoides) presente en la planta del cáñamo (*Cannabis sativa*). ¿Cuál de las siguientes sustancias es un análogo sintético de los cannabinoides con propiedades antieméticas?
- a) Droperidol.
 - b) Dexametasona.
 - c) Domperidona.
 - d) Nabilona.
 - e) Tietilperazina.
186. Indica cuál de los siguientes fármacos manifiesta un efecto sinérgico en su asociación con ondansetrón en la profilaxis de náuseas y vómitos en quimioterapia con cisplatino.
- a) Roxatidina.
 - b) Aprepitant.
 - c) Almagato.
 - d) Dosmalfato.
 - e) Rabeprazol.

LAXANTES Y ANTIDIARREICOS

L. Barrientos Merino y A.M. González Pérez

OBJETIVOS

- Definir los conceptos de estreñimiento, diarrea y términos asociados.
- Identificar los diferentes principios activos empleados habitualmente en el tratamiento sintomático del estreñimiento y la diarrea.
- Analizar las diferentes intervenciones de enfermería a la hora de afrontar estas disfunciones.
- Promover una conciencia sanitaria entre los profesionales de enfermería basada en la prevención y la educación sanitaria en el abordaje de estas disfunciones digestivas.

LAXANTES

Introducción

La asistencia a pacientes con problemas de eliminación fecal constituye uno de los problemas más comunes a los que se enfrenta enfermería en su trabajo diario, ya sea tanto a nivel de atención especializada como en asistencia primaria. En este trastorno intestinal confluyen habitualmente muy diversos factores básicamente relacionados con hábitos, estilos de vida, tipo de dieta alimentaria (contenido en fibra), consumo de agua, actividad física, edad y sexo, junto a otros factores, no siempre identificados y valorados en su justa medida como los psicológicos (estrés, depresión, anorexia, bulimia), socioculturales, así como el empleo de diversos fármacos (opiáceos, sales de hierro). La búsqueda de una respuesta rápida frente a este trastorno intestinal, junto con la falsa creencia de su inocuidad, llevan a gran parte de la población a la automedicación, obviando e infravalorando las múltiples y variadas consecuencias nocivas en su salud fruto de un uso continuado, abusivo y sin control médico que conlleva el empleo de estos fármacos.

Bajo el término de estreñimiento definimos situaciones de evacuación difícil o poco frecuente de las heces, dureza excesiva de las mismas o una sensación de evacuación incompleta, lo que se traduce en menos de 3-5 defecaciones por semana, con un contenido de defecación inferior a 35 g por término medio. El objetivo de toda intervención está basado, por un lado, en conseguir aumentar el número de deposiciones y/o disminuir la consistencia de las heces y, por otro, en analizar la causa última de esta alteración, estableciendo medidas correctoras donde el tratamiento farmacológico sólo sea un complemento puntual que actúa de manera sintomática centrandó la intervención preventiva básicamente en la educación sanitaria. Por otra parte, no debemos olvidar que los laxantes son de gran utilidad y su uso habitual está en situaciones tales como limpieza intestinal preoperatoria abdominal o preexploratoria, en determinadas intoxicaciones, tratamientos antiparasitarios, prevención del estreñimiento en situaciones de riesgo, así como coadyuvantes en el tratamiento de la encefalopatía hepática.

Clasificación

Laxantes incrementadores del bolo intestinal

Se trata de sustancias de naturaleza hidrófila que aumentan su volumen por absorción de agua con el consiguiente incremento del bolo intestinal y estimulación mecánica del peristaltismo. Este grupo es el más recomendado en tratamientos prolongados y se emplea habitualmente para conseguir la normalización del tránsito intestinal de manera progresiva en casos de estreñimiento secundario a dietas escasas en fibras, diverticulosis colónica, colon irritable, hemorroides, así como en el control de ileostomía y colostomía.

Los principales componentes de este grupo son compuestos, como la metilcelulosa, semillas y cutículas de semillas de *Plantago ovata* y salvado de trigo.

Cuidados de enfermería. Su efectividad requiere de la ingestión de abundante cantidad de agua tras su administración, en las comidas o al acostarse. No actúan de forma inmediata, su efecto se inicia entre 12-24 h tras su administración oral, y se necesitan algunos días o incluso semanas en casos de estreñimiento crónico para tener su efecto máximo. Es posible que los pacientes refieran como efecto secundario flatulencia y cierta distensión abdominal propia de su acción. Pueden interferir en la absorción de algunos fármacos, por lo que su administración se debe espaciar (especialmente la digoxina). Están contraindicados en casos de obstrucción intestinal, atonía colónica y asociación con antidiarreicos por el riesgo de posible obstrucción intestinal. Categoría B de riesgo gestacional.

Laxantes emolientes (suavizantes o lubricantes del contenido fecal)

Son sustancias que, gracias a su naturaleza detergente, son capaces de integrar agua y lípidos, con lo que consiguen modificar la consistencia del bolo fecal, lo ablandan y favorecen así su progresión.

Parafina

Laxante lubricante de administración oral (emulsión, solución) útil en tratamientos cortos que presenta con frecuencia tolerancia y dependencia. Entre sus indicaciones principales está el tratamiento del estreñimiento, hemorroides y fisuras anales, así como profilaxis de estreñimiento en pacientes que no deben esforzarse en la defecación ni en maniobras de Valsalva (accidentes cardiovasculares, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial grave, hernias abdominales, posparto).

Cuidados de enfermería. Por sus características físico-químicas puede disminuir fundamentalmente la absorción de vitaminas liposolubles, puede producir inconti-

nencia y causar alteración de los preservativos de látex en sexo anal, por lo que disminuye el grado de protección frente a enfermedades de transmisión sexual. No está recomendado en pacientes que permanecen en la cama o presentan dificultades en la deglución por riesgo de neumonitis aspirativa, ni en niños menores de 6 años. Se incluye en la categoría C de riesgo gestacional porque, aunque no es absorbible, su uso crónico puede producir alteración en la absorción de vitaminas liposolubles, hipoprotrombinemia y enfermedad hemorrágica en el neonato.

Glicerol

Laxante lubricante-estimulante de administración rectal en forma de supositorios para uso esporádico, a corto plazo, útil en colon catártico secundario a laxantes estimulantes, en preparación intestinal previa a cirugía o radiología.

Docusato sódico

Sustancia tensoactiva aniónica que humedece y emulsiona las heces facilitando su progresión. De administración preferentemente rectal.

Laxantes estimulantes o drásticos

Bisacodilo, picosulfato sódico, senósidos A y B, sen, aceite de ricino, fenoltaleína.

Mecanismo de acción. Modifican la absorción de agua y electrolitos aumentando de esta forma el contenido de éstos en la luz intestinal y en el bolo fecal, ablandándolo. Su actividad se ve complementada por la estimulación del peristaltismo (acción sobre las terminaciones nerviosas y plexos intramurales intestinales). Están indicados en el estreñimiento y la evacuación intestinal previa a estudios radiológicos, endoscopia y cirugía.

Bisacodilo

Disponible en forma de comprimidos recubiertos para administración oral (no administrar junto con productos lácteos ni antiácidos por riesgo de disolución de la cubierta protectora y disminución de su actividad), y supositorios para administración rectal.

Picosulfato sódico

Derivado del bisacodilo, de administración oral en forma de gotas (dosificación para adultos de 5-15 mg/día al acostarse).

Senósidos A y B

Laxantes con elevada variabilidad individual de respuesta. Se presenta en forma de grageas y solución. Muy

utilizado en preparación intestinal para cirugía o radiología. Dadas sus características químicas (derivados antraquinónicos), colorea la orina (color rojo).

Sen (*Cassia angustifolia*)

Pertenece a la misma familia que los senósidos. Está disponible en forma de polvo y comprimidos. También colorea la orina, en este caso de color naranja.

Otros

Aceite de ricino, fenoltaleína, así como diversas asociaciones de principios activos de origen vegetal (cáscara sagrada, coriandro, aloe, tamarindo, hinojo, ruibarbo).

Cuidados de enfermería. No debemos olvidar que estos fármacos son una solución temporal y no deben emplearse de forma prolongada dado el riesgo de provocar colon catártico, hipopotasemia y hábito. En caso de obstrucción intestinal, dolor abdominal no diagnosticado o apendicitis. Su uso está contraindicado, así como en niños menores de 6 años. Se deben administrar por la noche, ya que requieren de 6 a 12 h para hacer efecto. Existe variabilidad individual a su respuesta y a la aparición de efectos secundarios; entre ellos, el más habitual es el dolor cólico y los retortijones abdominales. En los ancianos se deben controlar especialmente sus efectos e incluso reducir dosificación dada su especial fragilidad. Categoría C de riesgo gestacional.

Laxantes osmóticos orales o salinos

Sales de magnesio y sodio

Dentro de este grupo podemos encontrar sales de magnesio (citrato, sulfato) y de sodio (sulfato y fosfato) en forma de solución o polvo para la preparación de soluciones reconstituidas de administración oral.

Mecanismo de acción. Son preparados hipertónicos, cuya acción laxante se basa en el incremento de la presión osmótica en la luz intestinal, lo que implica una excreción del agua al interior del intestino. Este aumento de la presión hidrostática conlleva a su vez una estimulación del peristaltismo, con lo que todo ello contribuye a facilitar la defecación. Por otro lado, parece ser que también ejercen cierta acción a nivel hormonal (estimulación de pancreozimina y colecistocinina) bloqueando parcialmente la reabsorción de sodio, cloro y agua e incrementando el peristaltismo. Son laxantes de acción rápida (2-6 h), útiles en casos de intoxicación o preparación para estudios radiológicos.

Cuidados de enfermería. Dada su rapidez e intensidad de acción, no es de extrañar la posible aparición de efectos adversos, tales como distensión abdominal, cólicos, retortijones, irritación anal o incluso diarrea grave en pacientes especialmente sensibles o a altas dosis. Se deben

vigilar los parámetros electrolíticos del paciente, ya que pueden verse modificados, puesto que su empleo supone realmente una sobrecarga hidrosalina (controlar la posible aparición de edema, hipermagnesemia y/o hiperpotasemia, fundamentalmente en insuficiencia renal, e hiperfosfatemia). No deben administrarse por sonda nasogástrica si hay alteración del nivel de conciencia.

Las preparaciones más utilizadas son las llamadas «soluciones evacuanes», soluciones reconstituidas en grandes volúmenes de agua (3-4 l) a base de sodio y potasio en forma de cloruros, sulfatos y bicarbonatos que incluyen polietilenglicol (laxante hiperosmótico), cuya posología requiere habitualmente la administración la noche antes de la intervención o prueba diagnóstica, así como 3-4 h antes de ésta, con objeto de obtener emisiones rectales limpias, prueba de su efectividad. El empleo de estas soluciones de forma puntual no suele causar alteraciones hidroelectrolíticas en pacientes con función renal y gasto cardíaco normales, y la única precaución que se debe tomar es evitar la ingesta de alimentos sólidos 3-4 h antes de la administración de la solución.

Están contraindicados en casos de obstrucción digestiva, perforación y megacolon, úlcera gastrointestinal, hemorragia digestiva, isquemia mesentérica, apendicitis, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial grave no controlada e insuficiencia renal grave. Categoría B de riesgo gestacional en gestantes sin patología renal o cardiovascular.

Interacciones farmacológicas. Puede verse influenciada la absorción de tetraciclinas, sales de hierro, isoniazida, digoxina o quinidina, por lo que deben espaciarse de su administración.

Derivados de azúcares

Encuadrados dentro de este grupo se encuentra la lactulosa (disacárido de galactosa y fructosa), el lactitol (disacárido de galactosa y sorbitol), y el sorbitol (polialcohol de sorbosa). Estas sustancias no son absorbidas en el intestino delgado y únicamente sufren una metabolización bacteriana a nivel colónico. Esta metabolización tiene como consecuencia una modificación del pH (acidificación por producción de ácidos grasos de cadena corta: ácido láctico, fórmico y acético) y producción de gas (CO₂), creando un ambiente hiperosmolar que incrementa el contenido de agua a nivel colónico, contribuyendo todo ello a su efecto laxante. La vía habitual de administración de estos laxantes es la oral, aunque pueden administrarse por vía rectal en forma de enema.

Tanto la lactulosa como el lactitol están indicados en el tratamiento sintomático del estreñimiento, pero muestran un especial interés en el abordaje terapéutico de la encefalopatía portosistémica (encefalopatía hepática o coma hepático). El tratamiento general de esta patología consiste en asociar un antibiótico (neomicina, paromomicina) y uno de estos dos disacáridos no absor-

bibles que contribuyen, junto con una dieta específica baja en proteínas, al descenso tanto de la amoniogénesis bacteriana como de la absorción de amoníaco, disminuyendo así la hiperamoniemia presente habitualmente en este síndrome neuropsiquiátrico. Ambos principios activos están contraindicados en galactosemia o pacientes con dieta baja en galactosa. Categoría B de riesgo gestacional.

El sorbitol, junto con otros alcoholes-azúcares (manitol y xilitol), es utilizado en la industria alimentaria por su poder edulcorante y es habitualmente el causante de las posibles molestias digestivas de productos que lo incluyen en su composición, llegando incluso a ser causa de la aparición de diarrea tras el consumo de grandes cantidades de éstos.

ANTIDIARREICOS

Introducción

El concepto de *diarrea* hace referencia a un síntoma que se caracteriza principalmente por un aumento de volumen, fluidez o frecuencia de las deposiciones y puesto que el 60-90% del peso de las heces corresponde al agua, debemos concluir que este proceso se debe fundamentalmente a un exceso de agua fecal. Desde un punto de vista puramente terapéutico, podemos clasificar este cuadro en dos grandes grupos: diarrea aguda y diarrea crónica. La primera suele tener una etiología de tipo infeccioso (virus, bacterias, parásitos), y en sus formas más graves las alteraciones electrolíticas producidas requieren una atención prioritaria. Por otra parte, debemos partir de la premisa de que los procesos diarreicos de este tipo son, en la mayoría de los casos, procesos autolimitantes que deben seguir su curso natural, por lo que la adopción de medidas farmacológicas no está habitualmente justificada. En general, el empleo de antidiarreicos está contraindicado en casos de diarrea infecciosa leve o moderada por su posible prolongación del cuadro clínico, diarrea con fiebre alta, heces sanguinolentas, obstrucción intestinal, colitis pseudomembranosa, diverticulitis y así como en niños menores de 3 años.

La diarrea crónica es la manifestación de una etiología compleja que debe ser conocida lo más concretamente posible para aplicar el tratamiento farmacológico apropiado; así, entidades como la enfermedad inflamatoria crónica y la enfermedad de Crohn, cuyas etiologías presentan complejas implicaciones orgánicas y funcionales, se encuentran encuadradas de este tipo de alteración, y la diarrea es sólo una manifestación de éstas.

Si bien la diarrea y las enfermedades asociadas están entre las principales causas de morbimortalidad en países del tercer mundo, en nuestro entorno esta enfermedad suele tener un origen infeccioso y muy habitualmente es afrontada, erróneamente, desde el punto de vista farmacológico, por gran parte de la población mediante la automedicación, aspecto sobre el que la enfermería tiene un amplio campo de intervención.

Clasificación

Inhibidores de la motilidad

Loperamida

Opioide que a baja dosis presenta limitada tasa de absorción y muy escaso acceso a la barrera hematoencefálica, pero que tiene una marcada actividad inhibitoria de la motilidad en el tracto intestinal, por lo que está indicado en el tratamiento sintomático de la diarrea aguda o crónica.

Mecanismo de acción. Activación preferente sobre receptores opioides μ y δ a lo largo del tubo digestivo, aumentando el tono y reduciendo la motilidad antral y pilórica del estómago e incrementando el tono de la primera porción del duodeno con el consecuente retraso en el vaciamiento gástrico. Por otra parte, también aumenta el tono de la pared digestiva, del esfínter anal y disminuye las contracciones peristálticas propulsivas. Estas acciones se ven complementadas con una marcada acción antisecretora.

Aplicaciones terapéuticas. En el tratamiento sintomático de la diarrea aguda que implica una administración inicial por vía oral de 4 mg, seguidos de 2 mg tras cada deposición hasta un máximo de 16 mg al día durante un máximo de 5 días debiendo cambiar de fármaco si no se aprecia respuesta en las primeras 48 h. En el caso de diarrea crónica, la pauta debe iniciarse con 4-8 mg al día y mantenerla en función de la respuesta obtenida.

Este principio activo está contraindicado en casos de colitis pseudomembranosa, diverticulitis, colitis infecciosa grave con fiebre y/o heces sanguinolentas, obstrucción digestiva, niños menores de 3 años, uso conjunto con laxantes formadores de masa (riesgo de obstrucción intestinal).

Otros opioides con acción antidiarreica

El difenoxilato y la codeína, esta última empleada fundamentalmente como analgésico y antitusígeno presente en numerosos preparados antigripales. La dosificación como antidiarreico de la codeína por vía oral es de 30 mg cada 4-6 h hasta un máximo de 180 mg/día.

También están disponibles en el mercado ciertas asociaciones complejas que contienen como principio activo principal derivados opioides (extracto de opio, clorhidrato de etilmorfina) junto a sustancias con capacidad astringente, como el ácido tánico (tanato de albúmina, tanato de gelatina), así como anticolinérgicos que sinergizan el efecto antiperistáltico (extracto de belladona, atropina) o antiespumantes con efecto antiflatulento, como la dimeticona. Categoría B de riesgo gestacional (valorar la relación beneficio-riesgo, ya que su uso cerca del momento del parto puede producir síndrome de abstinencia y depresión respiratoria en el neonato).

Absorbentes intestinales

Su acción se basa en su capacidad para absorber toxinas y agua en el tracto digestivo.

Carbón absorbente. Ampliamente utilizado en la prevención y reducción de la absorción de sustancias tóxicas dentro de las 2 h siguientes a su ingesta (intoxicaciones) y a bajas dosis útil como antidiarreico.

No debemos de olvidar que su capacidad de absorción puede influir en las concentraciones de otros fármacos, como por ejemplo la digoxina, algunos antiépilépticos, teofilina, con su consiguiente repercusión clínica. Este principio activo se puede encontrar en forma de polvo, gránulos o cápsulas para administración oral. Por último, se debe destacar que por sus características fisicoquímicas tñe las heces de color negro, por lo que en algún caso podría enmascarar la presencia de sangre en ellas.

Gelatina. Presenta un buen perfil de seguridad, por lo que se puede emplear en niños. La forma de presentación farmacéutica más habitual es en sobres.

Otros. *Resinas de intercambio iónico (colestiramina)*, utilizadas en ciertos tipos de dislipemias y como protectores de la mucosa digestiva tras resecciones intestinales; *silicato de aluminio hidratado (caolín)*, así como algunos preparados en forma de polvo a base de asociaciones de arroz, pectina, tanato de gelatina y germen de trigo, cuyo objetivo es aumentar la masa intestinal enlenteciendo así el tránsito, además de realizar una pequeña contribución al aporte calórico de la dieta.

Inhibidores de la hipersecreción intestinal

Rocecadotriilo. Profármaco inhibidor selectivo de la encefalinas, que actúa prolongando la acción de la encefalina en el tracto intestinal. Es útil en el tratamiento sintomático de la diarrea aguda en el adulto. También se emplea en el tratamiento sintomático coadyuvante de la rehidratación en caso de diarrea aguda en lactantes (mayores de 3 meses). Se administra por vía oral (sobres o cápsulas de gelatina rígida) con una pauta de 100 mg cada 8 h hasta que se produzcan dos deposiciones normales y siempre por un período máximo de 7 días.

Octreótida. Análogo sintético de la somatostatina para administración parenteral, de acción prolongada, que inhibe la secreción de la hormona del crecimiento (GH) y la hormona estimulante de la tiroides (TSH), así como diversas hormonas pancreáticas y gastrointestinales. Indicada en el tratamiento de ciertos adenomas hipofisarios, gastrinomas, glucagonomas e insulinosomas, así como fístulas entéricas y pancreáticas, diarrea secretora y diarrea grave mantenida en infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Subsalicilato de bismuto. Reduce la secreción intestinal estimulada por enterotoxinas bacterianas.

Berberina. Alcaloide de la planta *Berberis anisata* con propiedades antisecretoras.

Modificadores del transporte electrolítico

Aminosalicilatos. La sulfasalazina y la mesalazina son eficaces en la enfermedad inflamatoria intestinal crónica (colitis ulcerosa, en crisis agudas especialmente, así como en la enfermedad de Crohn). Contraindicadas en pacientes con hipersensibilidad a sulfamidas y salicilatos.

Glucocorticoides. La beclometasona, la metilprednisona y la triamcinolona rectales, así como budesonida oral son fármacos empleados en la enfermedad inflamatoria intestinal y son una alternativa a otros medicamentos que no son efectivos o tolerados. Muestran su eficacia especialmente frente a episodios agudos en colitis de localización distal.

Microorganismos antidiarreicos

Representan un posible complemento a la hora de repoblar la flora intestinal, cuya ecología ha sido alterada tras un proceso diarreico, especialmente cuando la causa ha sido el empleo de antibióticos. Se administran por vía oral en forma de cápsulas de gelatina rígida, polvo o suspensión.

Los microorganismos más empleados son *Lactobacillus acidophilus*, *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium bifidum*, así como asociaciones de éstos con vitaminas fundamentalmente del grupo B. Su eficacia terapéutica real no ha sido del todo constatada, por lo que su efectividad es discutible (posible inactivación gástrica).



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Existe una gran variabilidad interindividual en cuanto al patrón de vaciamiento intestinal.
- El objetivo principal a la hora de abordar el estreñimiento es la regularización del tránsito intestinal basada en una modificación de hábitos, estilos de vida y tipo de alimentación, haciendo especial hincapié en una ingesta abundante de líquidos, dieta rica en fibra, ejercicio regular y el establecimiento de un tiempo y una rutina diaria.

- En algunos casos, cobra especial importancia el análisis de posibles factores subyacentes origen del estreñimiento que se deben tener siempre en cuenta: psicológicos, conductuales, educacionales, dietas de adelgazamiento o consumo de fármacos.
- El empleo de laxantes debe ser una medida puntual, bajo control médico y durante el menor espacio de tiempo posible.
- El empleo regular de laxantes conlleva tolerancia, acostumbamiento, alteración de la ecología bacteriana intestinal, modificaciones hidroelectrolíticas, problemas de absorción de nutrientes y en muchos casos dependencia psicológica.
- El uso indiscriminado de laxantes, aun cuando su origen sea vegetal y aparentemente inocuo, no está exento de efectos adversos.
- No utilizar laxantes (especialmente catárticos) cuando exista dolor abdominal, ante sospecha de obstrucción digestiva, perforación y megacolon, úlcera gastrointestinal, hemorragia digestiva, isquemia mesentérica, apendicitis, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial grave no controlada e insuficiencia renal grave.
- La mayoría de los procesos diarreicos son autolimitantes, por lo que el empleo de fármacos antidiarreicos no está justificado y en muchos casos conllevan una prolongación y posible complicación del proceso.
- El principal tratamiento de la diarrea aguda, y en la mayoría de las ocasiones el único necesario, es evitar la deshidratación reponiendo la pérdida de agua, electrolitos y la acidosis, a base de preparados orales que contienen proporciones equilibradas de glucosa y electrolitos o mediante el empleo de fluidoterapia intravenosa en casos de más gravedad (pacientes hospitalizados, niños de corta edad, ancianos y pacientes con enfermedades de base grave).
- El reposo intestinal superada la fase aguda, acompañado de una reposición dietética gradual y progresiva a base de alimentos con propiedades astringentes (zanahoria, manzana, arroz) forman parte de las medidas más efectivas a la hora de afrontar la diarrea aguda.
- En un paciente con diarrea, signos tales como calambres en las piernas, debilidad, vértigo, somnolencia, acúfenos, mareo, falta de elasticidad cutánea y sed, entre otros, debe hacernos sospechar de la excesiva pérdida de agua y electrolitos y nos alerta ante la necesidad de realizar una intervención urgente (especialmente si el cuadro se acompaña de vómitos que incrementan aún más la posible alteración hidroelectrolítica del paciente).
- La diarrea crónica puede ser síntoma de una patología de base más compleja que requiere de un diagnóstico concreto.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Dossier B, Erb G, Blais K, Wilkinson JM. Fundamentos de Enfermería. Vol. I, II. 7.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2005.
 Farreras R. Tratado de Medicina Interna. 15.ª ed. Madrid: Elsevier; 2004.
 Flórez J. Farmacología Humana. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003.
 Guyton H. Tratado de Fisiología Médica. 10.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2005.

Lilley A. Farmacología en Enfermería. 2.ª ed. Madrid: Mosby; 2000.
 Mosquera. JM, Galdós P. Farmacología Clínica para Enfermería. 4.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2005.
 Pacheco E. Farmacología y Práctica de Enfermería. Barcelona: Masson; 2000.
 Villa LF. Medimecum Guía de Terapéutica Farmacológica. Madrid: Adis; 2006.



CASOS CLÍNICOS

- 79.** Paciente de 34 años de edad, mujer, cooperante internacional, recién llegada de Marruecos, que acude a urgencias con cuadro diarreico de 4 días de evolución. En el primer día del proceso diarreico se automedicó con 2 mg de loperamida en dos tomas, lo que limitó el número de deposiciones, aunque se reanudó el cuadro al día siguiente. No presenta fiebre ni dolor abdominal en la exploración. Se le realiza analítica, que da como resultado un moderado incremento leucocitario y linfocítico, junto con una ligera descompensación electrolítica. Se pauta reposición hidroelectrolítica a base de preparado oral, dieta progresiva astringente y reposo. Identificar la posible etiología desencadenante del proceso.

80. Indicar las intervenciones de enfermería.

81. ¿Considera justificado el empleo de antidiarreicos y antibióticos en este tipo de casos?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

187. La encefalopatía portosistémica es un síndrome neuropsiquiátrico causado por una hepatopatía asociado generalmente a una derivación vascular venosa. ¿Qué principio activo puede contribuir junto a la restricción proteica a la disminución de la hiperamoniemia que se manifiesta en esta patología?

- a) Parafina.
- b) Semillas de *Plantago ovata*.
- c) Lactitol.
- d) Metilcelulosa.
- e) Ninguno de los anteriores.

188. ¿Cuál de los siguientes fármacos es capaz de reducir la secreción intestinal mejorando la sintomatología de la diarrea aguda mediante la inhibición de la encefalinasa?

- a) Lactulosa.
- b) Colestiramina.
- c) Rocecadotriilo.
- d) Difenoxilato.
- e) Gelatina.

189. ¿Cuál de los siguientes principios activos forma parte habitualmente de las soluciones evacuentes por su capacidad osmótica?

- a) Polietilenglicol.
- b) Sen.
- c) Parafina.
- d) Glicerol.
- e) Bisacodilo.

190. ¿Cuál de los siguientes fármacos forma parte habitual de preparaciones antigripales por sus propiedades analgésica y antitusígena que con frecuencia puede provocar cuadros de estreñimiento?

- a) Ácido acetilsalicílico.
- b) Loperamida.
- c) Codeína.
- d) Silicato de aluminio hidratado.
- e) Sorbitol.

191. Señala el laxante cuyo mecanismo de acción se basa en el incremento de volumen de la masa fecal:

- a) Bisacodilo.
- b) Parafina.
- c) Docusato.
- d) Lactulosa.
- e) Metilcelulosa.

192. ¿Cuál de los siguientes fármacos, dada su potencia estimulante, no debe emplearse de forma continuada por el riesgo de aparición de tolerancia, alteraciones hidroelectrolíticas y colon catártico?

- a) Bisacodilo.
- b) Fenolftaleína.
- c) Sen.
- d) Picosulfato sódico.
- e) Todos los anteriores.

FARMACOLOGÍA DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA

J.A. Martín Conde, A. Alberdi Léniz y L. Álvarez Rubio

OBJETIVOS

- Conocer los fármacos utilizados en la prevención y el tratamiento de los trastornos de la coagulación, tanto por defecto como por exceso.
- Diferenciar las acciones de los fármacos trombolíticos, anticoagulantes y antiagregantes.
- Identificar las reacciones adversas asociadas a estos fármacos.
- Conocer los parámetros bioquímicos de monitorización del tratamiento anticoagulante.
- Identificar los procesos patológicos que requieran la administración de estos fármacos.
- Establecer el uso de sulfato de protamina y de vitamina K como antagonistas de los anticoagulantes.

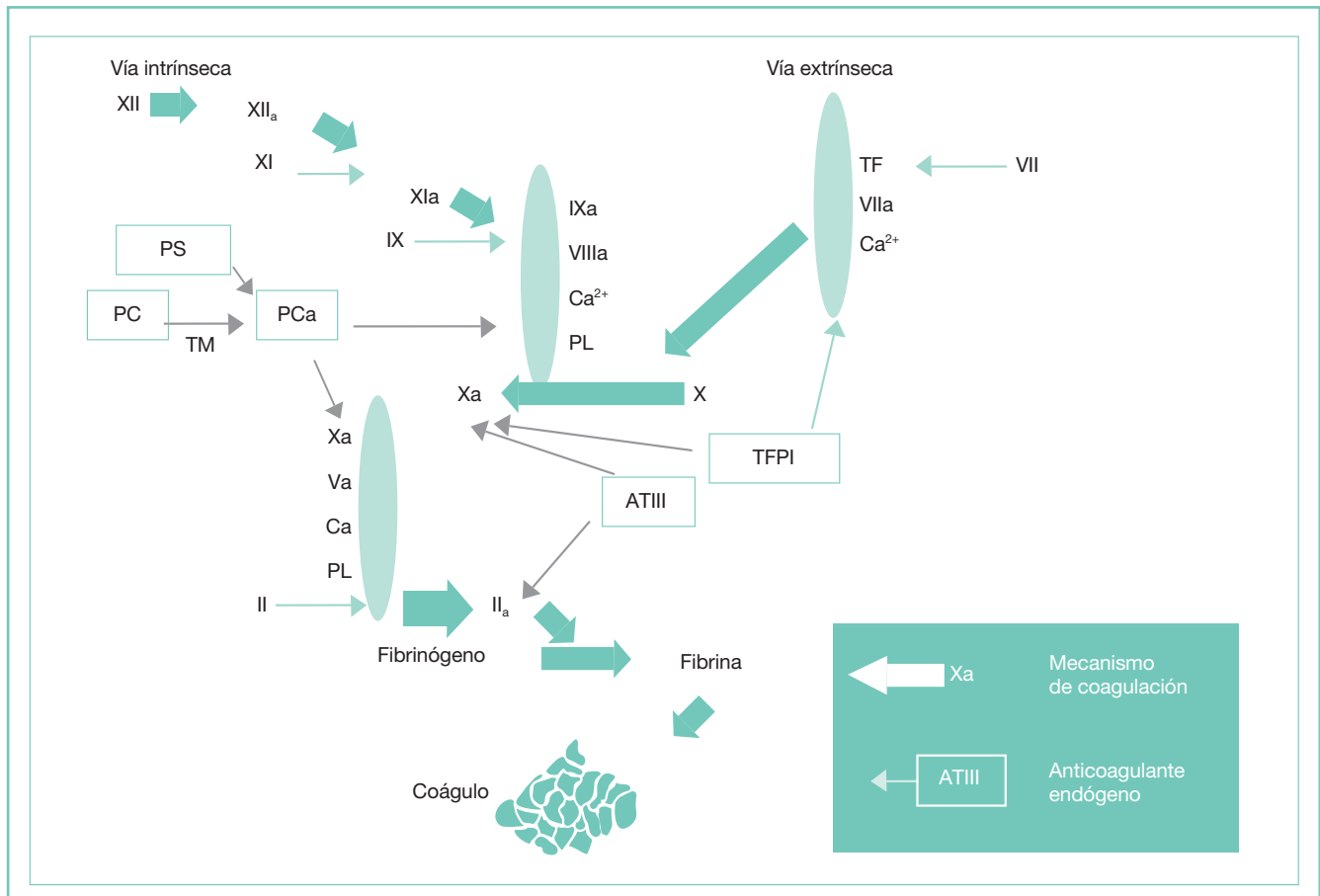
INTRODUCCIÓN

En condiciones normales, la sangre permanece fluida, y puede coagularse en presencia de soluciones de continuidad en la pared vascular. Para controlar estas propiedades coexisten en la sangre mecanismos generadores de fibrinógeno y fibrinolíticos que se mantienen en constante equilibrio. Cuando acontece una rotura vascular se produce: *a)* la vasoconstricción del vaso lesionado; *b)* la adhesión y agregación plaquetarias con formación del tapón plaquetario en la zona de la lesión, y *c)* la coagulación local de la sangre, con la formación de una red de fibrina que consolida y estabiliza el tapón plaquetario. Las dos primeras fases se conocen con el nombre de *hemostasia primaria*. Posteriormente, la fibrina es degradada por los mecanismos fibrinolíticos, y la lesión de la pared vascular es reparada y recubierta por el endotelio. El proceso de coagulación de la sangre se realiza mediante una serie de reacciones en cascada (fig. 33-1). El sistema fibrinolítico, a su vez, se centra en la degradación de la fibrina por la plasmina, y se generan los denominados productos de degradación de la fibrina (PDF) y la consiguiente lisis del coágulo. La plasmina se produce a partir del plasminógeno por acción de los activadores del plasminógeno. Tanto el sistema de la coagulación como el fibrinolítico disponen de mecanismos fisiológicos de inhibición.

FÁRMACOS ANTICOAGULANTES O HEMORRÁGICOS

Atendiendo a su mecanismo de acción, pueden agruparse en: *a)* antiagregantes plaquetarios, entre los que se incluyen los que *interfieren en la vía del ácido araquidónico* por inhibición de las ciclooxigenasas (COX) (ácido acetilsalicílico [AAS], sulpinpirazona, trifusal), los que *interfieren con la función del complejo glucoproteína IIb/IIIa* por inhibición de los mecanismos dependientes de adenosinodifosfato (ADP) (ticlopidina, clopidrogel) o antagonización de este complejo (abciximab, tirofiban, eptifibatida)

FIGURA 33-1. Esquema general de la coagulación.



ATIII, antitrombina III; PC, proteína C; PCa, proteína C activada (*activated protein C*); PL, fosfolípico; PS, proteína S; TF, factor tisular; TFPI, inhibidor de la vía del factor tisular (*tissue factor pathway inhibitor*); TM, trombomodulina.

y los que *modulan los mecanismos relacionados con el AMPc y el CMPc*, por modulación de las prostaciclina (PGI_2) y derivados (iloprost), o por inhibición de las fosfodiesterasas (dipiridamol), y *b*) anticoagulantes (heparinas, inactivadores de la trombina [hirudina], anticoagulantes orales [warfarina y acenocumarol], fibrinolíticos [anistreplasa y estreptocinasa], y concentrados de inhibidores de la coagulación).

Estos fármacos están indicados en la *prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa* (tanto de la trombosis venosa como de la tromboembolia pulmonar), *tratamiento del infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad coronaria* (angina inestable, valvulopatías, fibrilación auricular).

Antiagregantes plaquetarios

Inhibidores de las ciclooxigenasas

Ácido acetilsalicílico (AAS). Produce una inhibición irreversible de estas enzimas, siendo la acción específica del

AAS y no del salicilato ni de otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La inhibición de TXA_2 producida por una dosis llega a durar varios días y la dosis óptima se encuentra entre 50 y 300 mg/día (v. cap. 14).

Sulfpirazona. Carece de acción antiinflamatoria, pero tiene efectos uricosúricos y antiagregantes.

Triflusal. Es un derivado del AAS que posee menor actividad antiinflamatoria y analgésica. Se absorbe bien por vía oral y tiene un metabolito activo cuya semivida es de 40 h. La dosis diaria es de 300-600 mg/día y puede producir *molestias gástricas*.

Inhibidores de los mecanismos dependientes del adenosindifosfato (ADP)

Ticlopidina. Su acción antiagregante máxima se aprecia a los 3-5 días de la administración oral y el máximo efecto sobre el tiempo de hemorragia se alcanza a los 5-6 días. Las reacciones adversas son de localización gastrointestinal (38%): *náuseas, anorexia, dolor abdominal, diarrea*; con frecuencia ceden aun manteniendo la administra-

ción. Puede provocar *reacciones dérmicas* y las más graves son hematológicas, pudiendo producir *neutropenia* (riesgo del 2,4%), especialmente en las primeras 12 semanas de tratamiento, pero la neutropenia grave aparece en el 0,8%. En algunos casos se ha descrito la aparición de *ictericia colestática*. En asociación con AAS o con anticoagulantes aumenta el riesgo de hemorragia. Se administra a la dosis de 250 mg, 1 comprimido cada 12 h.

Clopidrogel. Su estructura y mecanismo de acción son semejantes a los de la ticlopidina, y se diferencia de ésta por la menor incidencia de neutropenia y por su administración en monodosis diaria. Al igual que el AAS, puede originar *hemorragias* (1,2%), *malestar gastrointestinal*, *diarreas* y *exantema cutáneo*.

Antagonistas del complejo glucoproteína IIb/IIIa

Dada la importancia del complejo glucoproteína IIb/IIIa en la agregación plaquetaria, su bloqueo directo constituye una buena estrategia de acción antiagregante. Los antagonistas del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa interfieren con el último nivel de la agregación plaquetaria y se utilizan en la angina inestable y como fármacos complementarios en los procedimientos de repercusión y revascularización. En este sentido, se dispone de anticuerpos monoclonales, como el *abciximab*, y de antagonistas sintéticos (tirofiban y eptifibatida). El efecto adverso más frecuente es la *hemorragia*.

Moduladores de los mecanismos relacionados con el AMPc y el CMPc

Entre los que modulan las prostaciclina (PGI_2) y derivados, se encuentra el iloprost, y dentro de los inhibidores de las fosfodiesterasas, el dipiridamol, que se absorbe bien por vía oral, pero se elimina con rapidez, por lo que es necesario administrarlo 3-4 veces al día. Las reacciones adversas que produce son: *cefaleas*, *enrojecimiento de la cara por vasodilatación*, *diarrea* y *palpitaciones*. La dosis, cuando se administra solo, es de 100-200 mg, 3-4 veces al día. En

asociación con AAS, la dosis se reduce a 25-75 mg, 3-4 veces al día. Puede asociarse también a fármacos anticoagulantes en el tratamiento preventivo de trombosis.

Anticoagulantes

Heparina

La heparina corriente o no fraccionada es una mezcla de polímeros cuyos pesos moleculares oscilan entre 5 y 30 kD, dependiendo de la fuente y del método de extracción. En la actualidad se obtiene y purifica del intestino de cerdo y de buey, ya que ambas presentan similar actividad. Por fraccionamiento, se obtienen preparados mucho más homogéneos de polímeros de bajo peso molecular (de entre 3 y 9 kD), que se denominan heparinas fraccionadas o heparinas de bajo peso molecular (HBPM), las cuales contienen la estructura básica para fijarse a la antitrombina III sin necesidad de fijarse a la trombina. Según la técnica de preparación, varían sus pesos moleculares, sus actividades biológicas y sus propiedades cinéticas (tabla 33-1). Las HBPM se utilizan en la profilaxis y el tratamiento de la tromboembolia venosa. También están indicadas para evitar las coagulaciones durante la hemodiálisis y en el tratamiento de la angina inestable.

Mecanismo de acción. Mediante la unión a la antitrombina III provoca en ella un cambio conformacional, merced al cual acelera unas 1.000 veces la velocidad con la que la antitrombina III inactiva varias enzimas de la coagulación: principalmente, la trombina y los factores Xa y IXa. La actividad anticoagulante de ambos tipos de heparina (la fraccionada y la no fraccionada) reside en una particular secuencia pentasacárida, que se encuentra igualmente distribuida a lo largo de las cadenas de heparina. La antitrombina III es una glucoproteína plasmática que inactiva varias serinproteasas mediante la formación de complejos. La heparina, al unirse a la antitrombina III, acelera la reacción de inactivación, hasta hacerla casi instantánea. La principal diferencia entre la heparina estándar y las HBPM consiste en su comportamiento frente al factor Xa y la trombina. Para que la heparina estándar

TABLA 33-1. Características farmacológicas de las heparinas de bajo peso molecular

	Enoxaparina	Dalteparina	Nadroparina	Bemiparina
Peso molecular medio (D)	4.500 (3.000-8.000)	6.000 (2.000-9.000)	4.500 (2.000-8.000)	3.600 (2.000-6.000)
N.º de monosacáridos	10-27	7-30	7-27	7-27
Relación actividad anti-factor Xa/anti-factor IIa (U/mg)	2-4:1	2,7:1	2-3,6:1	8:1
Biodisponibilidad (%)	92	87	98	96
Semivida plasmática (h)	3-5	2-3	2-3	5,3

inactiva la trombina es preciso que la heparina se asocie no sólo a la antitrombina III, sino también a la propia trombina, formándose un complejo ternario. En cambio, las HBPM sólo inactivan el factor Xa mediante la unión a la antitrombina III. Éste es el motivo por el cual la estándar prolonga el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), no así las heparinas fraccionadas.

También relacionado con la heparina, el fondaparinux actúa inhibiendo de forma selectiva el factor Xa. Activa la antitrombina III de forma selectiva, potenciando hasta 300 veces el proceso natural de neutralización del factor Xa.

Farmacocinética. Ninguna heparina atraviesa la barrera placentaria, por lo que cualquiera de ellas es el tratamiento de elección durante el embarazo (especialmente en el primer y el tercer trimestre, debido a que es en éstos cuando los acontecimientos adversos son más teratogénos). El factor que más modifica la cinética de las heparinas es la insuficiencia renal, especialmente la de las HBPM.

Efectos adversos. La heparina no fraccionada produce principalmente *hemorragias*. El riesgo de aparición dependerá de: *a)* dosificación (cantidad y tipo de administración: mayor riesgo cuando se administra en intervalos); *b)* vía administración; *c)* condición clínica del paciente, y *d)* uso concomitante de antiplaquetarios o fibrinolíticos. También puede inducir *trombocitopenia*, que puede aparecer de forma temprana, leve y transitoria, o de forma grave (< 100.000 plaquetas) debida a un mecanismo inmunológico, que habitualmente aparece tras 15-20 días de tratamiento. Es poco frecuente, pero se recomienda realizar un recuento de plaquetas cada 5 días. Menos frecuentes son: *osteoporosis*, *lesiones dérmicas* y *reacciones de hipersensibilidad*.

En relación con las HBPM, las complicaciones son menores que con la estándar, pero tienen como inconveniente que no se conoce con certeza la capacidad del sulfato de protamina para neutralizar cada una de estas heparinas. El fondaparinux presenta un riesgo superior de hemorragia que las heparinas de bajo peso molecular (el 2,1 frente al 0,4%), mientras que el de *trombocitopenia* es similar. También puede presentarse *elevación reversible de las concentraciones séricas de transaminasas (GOT y GPT)* que en ocasiones se acompaña de *elevación de la bilirrubina*. Otros efectos secundarios, como *anemia*, *vértigo*, *mareos*, *cefaleas*, son poco frecuentes (> 0,1 %).

Cuidados de enfermería. Las HBPM se administran por vía subcutánea 1-2 veces al día. Las jeringas precargadas de HBPM están listas para su empleo y no deben ser purgadas antes de la inyección (no eliminar la burbuja de aire). Debe realizarse preferentemente con el paciente acostado, en el tejido celular subcutáneo de la cintura abdominal anterolateral y poslateral, alternando los lados derecho e izquierdo.

El control de dosificación se realizará mediante el TTPA, y si por efecto de una sobredosificación se produ-

jeran hemorragias, el tratamiento consiste en la supresión de la heparina y la administración intravenosa de sulfato de protamina (péptido rico en grupos básicos que neutralizan los grupos ácidos de la heparina; se combina con ella en proporción 1:1, inhibiendo la actividad anticoagulante). Se requiere aproximadamente 1 mg de sulfato de protamina para neutralizar 100 U de heparina. En el caso de sobredosificación con fondaparinux, la protamina no es eficaz para contrarrestar los efectos anticoagulantes, por lo que debe valorarse la hemostasia quirúrgica, transfusión o plasmaféresis.

Inactivadores de la trombina

La inactivación directa de la trombina puede conseguir una situación antitrombótica más segura. La *hirudina*, nombre genérico que agrupa a una serie de sustancias de cadena única y semejantes desde el punto de vista estructural, actúa a diferencia de la heparina, sobre una diana única (trombina) sin que sea necesaria la presencia de la antitrombina III para ser eficaz. La hirudina disponible comercialmente es la lepirudina, obtenida por recombinación en células de levadura. Está indicada en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica en pacientes con trombocitopenia asociada a heparina. No debe administrarse en pacientes con hipersensibilidad al fármaco, embarazo, lactancia o en personas con tendencia a la hemorragia.

Anticoagulantes orales

Actúan inhibiendo la síntesis de moléculas funcionantes de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (elemento esencial para terminar de sintetizar en el hígado cuatro proenzimas factores de la coagulación: II, VII, IX y X). Los más utilizados son la warfarina y, sobre todo, en España, el acenocumarol.

Warfarina

Su presentación comercial es una mezcla racémica de los esteroisómeros R y S, siendo el S cinco veces más potente como antagonista de la vitamina K, mientras que el esteroisómero R presenta una vida media más larga, lo que contribuye en mayor medida a los efectos anticoagulantes debido a su acumulación. Se absorbe bien por vía oral. Se une intensamente a proteínas (> 95%), fundamentalmente a la albúmina, y atraviesa la barrera placentaria. No llega hasta la leche materna, al contrario que el dicumarol, por lo que es el fármaco de elección en las pacientes que amamantan a sus hijos.

Acenocumarol

Farmacocinética. Presenta buena absorción oral, aunque inferior a la de la warfarina. Al igual que aquella, se elimina principalmente por metabolización. Su semivida es inferior a la de la warfarina y tiene como ventaja la

menor persistencia del efecto anticoagulante en caso de sobredosificación.

Efectos adversos. Hemorragias, reacciones de hipersensibilidad, efecto teratógeno (contraindicados en el embarazo), fenómenos de necrosis cutánea (raro). El manejo de las complicaciones hemorrágicas varía según la importancia de ésta: a) hemorragias graves, se requiere normalizar el tiempo de protrombina lo antes posible mediante la infusión de 2-3 U de plasma fresco congelado o factores de coagulación (complejo protrombina activado); b) hemorragias de menor gravedad (hematomas), puede ser suficiente la administración intravenosa de vitamina K, teniendo presente que su acción será efectiva pasadas 12-36 h (en ambos casos es necesario interrumpir la administración de anticoagulantes orales). Si se produce una sobredosificación de vitamina K, el paciente puede volverse refractario a la acción de los anticoagulantes orales durante varios días o semanas; c) complicaciones hemorrágicas menores (epistaxis, púrpura, etc.), puede ser suficiente con interrumpir o disminuir la dosis de Sintrom®. Los pacientes que reciben Sintrom® que necesitan ser sometidos a cirugía precisan la sustitución del anticoagulante oral por heparina durante varios días antes de la intervención quirúrgica, e interrumpir su administración varias horas antes de la intervención; d) cirugía menor (extracciones dentarias, etc.), es suficiente interrumpir la administración de Sintrom® uno o varios días antes para permitir un acortamiento del tiempo de protrombina en el momento de la intervención (aunque no llegue a la total normalización). Tras la práctica quirúrgica se reanuda la anticoagulación con heparina y/o anticoagulantes orales. El período entre la cirugía y la reanudación de la anticoagulación depende del equilibrio entre riesgo de hemorragia y riesgo de trombosis. La presencia de hemorragias activas o situaciones de riesgo hemorrágico potencial son contraindicaciones absolutas o relativas para el tratamiento anticoagulante (tabla 33-2). Cada caso debe ser individualizado valorando el riesgo y el beneficio para decidir el inicio de la anticoagulación y el grado de intensidad.

Cuidados de enfermería. Los anticoagulantes orales se administran en dosis diaria única que varía dependien-

do de la persona. Partiendo de un estudio de coagulación normal, se suele comenzar por 4 mg de acenocumarol el primer día, reduciendo la dosis en los días sucesivos, si es preciso, conforme se va alcanzando la proporción normalizada internacional (en inglés, *International Normalized Ratio* [INR]) deseada.

El efecto de los anticoagulantes orales se puede afectar por la coadministración de múltiples fármacos y por la dieta. Siempre que se introduce o retira un fármaco en pacientes que toman anticoagulantes orales, es aconsejable controlar cuidadosamente el efecto anticoagulante, ajustando la dosis si es necesario. Los cambios en la dieta (por diferente aportación de vitamina K) también obligan a ajustar la dosis de anticoagulante.

El control de dosificación se realiza mediante el tiempo de protrombina del paciente en comparación con el tiempo de protrombina de un plasma control (proporción $TP_{paciente}/TP_{control}$). Debido a que el reactivo usado en la determinación del tiempo de protrombina en los diferentes laboratorios puede tener distinta sensibilidad para reflejar los cambios producidos por anticoagulantes orales en el tiempo de protrombina, se ha hecho necesario estandarizar los resultados mediante lo que se conoce como INR. La intensidad de la anticoagulación varía en función de la enfermería a la que se aplica. Es aconsejable mantener el INR entre 3 y 4 para la anticoagulación de pacientes portadores de prótesis valvulares cardíacas mecánicas y en los casos de embolia sistémica recurrente. Para el resto de las enfermedades en las que está indicada la anticoagulación con anticoagulantes se recomienda mantener una INR de entre 2 y 3.

Fibrinolíticos

Son compuestos que tienen la capacidad de favorecer el mecanismo de la fibrinólisis mediante la activación del plasminógeno (tablas 33-3 y 33-4).

Efectos adversos. Los más frecuentes son las *complicaciones hemorrágicas* que pueden ocurrir en las primeras 24 h o a lo largo de 1-2 semanas siguientes a la administración, cuando se ha instituido el tratamiento anticoagulante complementario (tabla 33-5). La estreptocinasa y la anistreplasa pueden producir *reacciones alérgicas*, a veces relacionadas con infecciones estreptocócicas previas, y la estreptocinasa puede producir intensa *hipotensión*. La creciente utilización de fibrinolíticos en la fase inicial del infarto de miocardio para conseguir una recanalización del vaso ha puesto de manifiesto los problemas que en ocasiones genera la rápida reperusión de un miocardio previamente isquémico y que se expresan sobre todo en forma de *arritmias ventriculares*.

Cuidados de enfermería. Deben administrarse siempre con bomba de infusión. Es muy importante el control de la presión arterial (habitualmente se produce una disminución de la presión arterial que se corrige colocando al enfermo en posición de Trendelenburg o aumentando el volumen de líquidos por prescripción facultativa). Tam-

TABLA 33-2. Contraindicaciones de los anticoagulantes

Absolutas	Relativas
<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia activa • Lesiones viscerales e intracraneales • Alergia a los anticoagulantes • Úlcera péptica activa • Cirugía del SNC en la última semana • Hipertensión grave no controlada 	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatopatías con trastorno coagulación • Edad avanzada • Hipertensión arterial • Diabetes mellitus con repercusión orgánica

SNC: sistema nervioso central.

TABLA 33-3. Características de los fibrinolíticos

	Origen	t _{1/2} (min)	Antigenicidad	Administración con heparina	Metabolismo
Lisis generalizada Estreptocinasa Uroquinasa	Cultivos de estreptococos β-hemolíticos (grupo C)	23	Sí	No	Hepático
	Cultivos de tejido renal embrionario	16	No	No	Hepático
Lisis localizada Anistreplasa Alteplasa Retepplasa	Complejo estreptocinasa-plasminógeno	90	Sí	No	—
	Ingeniería genética	5	No	Sí	Hepático
	Ingeniería genética	11-19	No	Sí	Renal

TABLA 33-4. Utilización clínica de algunos fibrinolíticos

Alteplasa (rt-PA): activador tisular del plasminógeno recombinante	
Presentaciones	Vial (50 mg) + ampolla de 50 ml de agua para inyección
Indicación	Tratamiento fibrinolítico en el infarto agudo de miocardio
Posología	Dosis recomendada: 70-100 mg administrados en 90-180 min — La dosis de 70 mg se administrará mediante bolo i.v. de 10 mg en 1-2 min; los restantes 60 mg, en perfusión a débito constante durante 90 min — La dosis de 100 mg se administrará en 180 min: 60 mg en la primera hora (con 10 mg de ellos al inicio del tratamiento administrados en 1-2 min); 20 mg en la segunda hora y 20 mg en la tercera hora
Reconstitución	Reconstituir el vial con el contenido de la ampolla. Se forma algo de espuma, esperar algunos minutos hasta que desaparezcan las burbujas mayores
Administración:	
— Intravenosa directa	Sí. Inicialmente administrar 10 mg (10 ml) en bolo i.v. en 1-2 min
— Infusión intermitente	Sí. Diluir el vial preparado en 50-100 ml de suero fisiológico
Uroquinasa	
Presentaciones	Vial (100.000 U) + ampolla con suero fisiológico (2 ml)
Indicación	Embolia pulmonar y trombosis coronarias
Posología	La pauta en embolia pulmonar es: 4.400 U/kg en 10 min, como dosis inicial, seguida de infusión continua de 4.400 U/kg/h durante 12 h
Retepplasa	
Presentaciones	Vial (2 viales de 10 U)
Indicación	Tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio
Posología	Se administra como una dosis única en bolo de 10 U seguida a los 30 min de una segunda dosis en bolo de 10 U. Cada bolo se inyecta lentamente en 2 min

i.v.: administración por vía intravenosa.

bién es importante el control de las constantes vitales (controlar las posibles arritmias de perfusión), vigilar y prevenir la aparición de posibles hemorragias antes de la administración del fibrinolítico, para lo cual se aplicará un vendaje compresivo en todas las zonas donde se haya practicado una punción arterial o venosa. Además, vigilar posibles signos de hemorragia interna.

Concentrados de inhibidores de la coagulación

Se dispone de antitrombina-III en formato comercial, indicada en el *tratamiento de las complicaciones trombóticas* en los pacientes con deficiencias congénitas de estos inhibidores, asociándose a la administración de heparina a dosis terapéuticas.

TABLA 33-5. Factores de riesgo asociados con complicaciones hemorrágicas secundarias al uso de fibrinolíticos

Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
<ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes de hemorragia cerebrovascular previa • Ictus no hemorrágico u otro episodio cerebrovascular en el último año • Hipertensión arterial (sistólica >180 mmHg, diastólica > 110 mmHg) • Sospecha de disección aórtica • Hemorragia interna activa 	<ul style="list-style-type: none"> • Intervención cruenta o quirúrgica en las dos últimas semanas • Reanimación cardiopulmonar prolongada (> 10 min) • Diátesis hemorrágica conocida • Embarazo • Oftalmopatía hemorrágica • Enfermedad ulcerosa péptica activa

FÁRMACOS HEMOSTÁTICOS O PROCOAGULANTES

Hemostáticos locales

Dentro de este grupo se encuentran: *a*) taponamiento con gasa y/o fármacos, mediante láminas de gelatina (se aplican sobre la superficie hemorrágica), adhesivo fisiológico de fibrina (preparado para aplicación local que imita la última fase de la coagulación sanguínea y que se emplea como tratamiento coadyuvante para conseguir la homeostasia en hemorragias «en sábana» y «en sellado» o adhesión de tejidos en intervenciones quirúrgicas). El adhesivo de fibrina consta de dos componentes: concentrado proteico (adhesivo + trombina humana liofilizada) y vasoconstrictores locales (epistaxol), y *b*) fármacos que refuerzan la resistencia capilar, disminuyendo la permeabilidad (flavonoides).

Hemostáticos sistémicos

Transfusión de plaquetas

Cada unidad de plaquetas transfundida debe aumentar el recuento en 5.000-10.000/mm³. Está indicada en caso de existir una *hemorragia significativa en presencia de trombocitopenia y/o trombopatía*.

Fármacos que promueven la formación de fibrina

Plasma fresco congelado. Contiene proteínas y todos los factores de la coagulación, incluyendo los factores termolábiles V y VIII. Debe ser ABO-compatilbe con los hematíes del receptor.

Crioprecipitado. Fracción plasmática rica en factor VIII y fibrinógeno, y que contiene un 60% del factor de Von Willebrand y del 30% del factor XIII existente en la bolsa de plasma fresco congelado de la que procede.

Concentrado de los factores de la coagulación. Son fármacos que contienen proteínas de la cascada de coagulación y que se emplean principalmente como *tratamiento sustitutivo de las coagulopatías congénitas*, aunque algún producto, como el complejo de protrombina, también está

indicado en algunos *déficits adquiridos*. Pueden ser de origen plasmático o recombinante. De los concentrados de los factores de la coagulación disponibles, el más importante cuantitativamente es el factor VIII (tratamiento de la hemofilia A), seguido del factor IX (hemofilia B) (tabla 33-6).

Vitamina K. Actúa como cofactor en la fase final de la síntesis hepática de los factores II, VII, IX y X. En ausencia de vitamina K o en presencia de antagonistas de ésta (anticoagulantes orales), las proteínas antes citadas son funcionalmente inertes. El ser humano obtiene la vitamina K a través de la dieta y de forma suplementaria a través de la sintetizada por la flora bacteriana intestinal. Los pacientes malnutridos y en especial aquellos que están bajo tratamiento antibiótico de amplio espectro desarrollan con relativa frecuencia deficiencias de factores vitamina K dependientes (una situación bastante común en pacientes posquirúrgicos con complicaciones infecciosas). La deficiencia de vitamina K también puede presentarse asociada a colestasis y a otros síndromes de mala absorción. Los sujetos con esta deficiencia pueden estar asintomáticos o presentar un cuadro hemorrágico moderado o grave. Las pruebas de laboratorio muestran un tiempo de protrombina alargado acompañado con frecuencia por un TTPA prolongado.

Inhibidores de la fibrinólisis

Son sustancias que poseen especial afinidad por la molécula de plasminógeno, a la que se fijan e inactivan. Las más importantes son el ácido tranexámico y ácido ϵ -aminocaproico. Existe además un inhibidor natural de carácter polipéptido, la aprotinina, con afinidad por varias enzimas proteolíticas.

Ácido tranexámico y ácido ϵ -aminocaproico

Mecanismo de acción. Forman un complejo reversible con el plasminógeno, impidiendo la acción sobre la fibrina.

Farmacocinética. Se absorben bien por vía oral y alcanza concentraciones máximas alrededor de las 2 h.

Efectos adversos. Son muy escasos, y menos frecuentes con el ácido tranexámico. Pueden aparecer náuseas, dia-

TABLA 33-6. Concentrados de factores disponibles

Factor	Origen	Indicación
I (fibrinógeno)	P	Hipofibrinogenemia, disfibrinogenemia o afibrinogenemia congénita, defectos de síntesis, coagulopatías de consumo agudas o crónicas y condiciones hiperfibrinolíticas
VII	P, R	Déficits congénitos
VIII	P, R	Tratamiento sustitutivo de la hemofilia A. Se asume que 1 U/kg aumenta un 2% la actividad en plasma del factor VIII
IX	P, R	Tratamiento de la hemofilia B
X	P	
XI	P	Déficits congénitos
XIII	P	Déficits congénitos y adquiridos (púrpura de Schönlein-Henoch)
Complejo protombínico (II, VII, IX y X)	P	Déficits combinados de dichos factores, fundamentalmente adquiridos (insuficiencia hepática o trasplante hepático, intoxicación por o reversión del efecto de los anticoagulantes)
Complejo protrombínico activado	P	Tratamiento de pacientes que presentan inhibidores frente al factor VIII o IX
Von Willebrand	P	Tratamiento de las formas graves de la enfermedad de Von Willebrand

P: plasmático; R: recombinante.

rea y, en ocasiones, reacción ortostática. Se pueden formar trombos extravasculares (p. ej., en las vías urinarias, si hay hematuria) resistentes a la fibrinólisis fisiológica. Hay un riesgo, al menos teórico, de tendencia a aumentar la actividad trombótica. El ϵ -aminocaproico puede producir insuficiencia renal aguda y miopatía como reacciones idiosincrásicas infrecuentes.

Aplicaciones terapéuticas. Se usan en la prevención de hemorragias posquirúrgicas y postraumáticas (especialmente en cirugía renal y prostática), recidivas hemorrágicas tras una hemorragia subaracnoidea, y en hemorragias intensas por tratamiento trombolítico.

Aprotinina

Mecanismo de acción. Polipéptido natural que inhibe diversas serín-proteasas, entre ellas a la plasmina, previa formación de un complejo entre ambos compuestos. Dicha unión es reversible.

Farmacocinética. Debe administrarse por vía intravenosa, tiene una vida media ($t_{1/2}$) de 2 h y es metabolizada principalmente por el riñón. No atraviesa la barrera hematoencefálica y difícilmente afecta al feto.

Aplicaciones terapéuticas. Se utiliza en el *trasplante hepático* para corregir la fibrinólisis sistémica; asimismo en *circulación extracorpórea*, donde reduce la pérdida total de sangre y parece que protege frente a la isquemia miocárdica, y en combinación con tranexámico se ha empleado para *prevenir la recaída tras hemorragia cerebral*. También se

emplea en el *shock hemorrágico* y puede prevenir la aparición del denominado «pulmón en *shock*».

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Álvarez MV, Paradís J, Font MA. Tasas de infusión de fármacos cardiovasculares. En: Puigventós F, Serra J, editores. Recomendaciones para la administración de medicamentos por vía parenteral. Palma de Mallorca: Rasgo editorial; 1998. p. 331.
- Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L, et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest*. 2001;119(Suppl 1):22S-38S.
- Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, Van Aken BE, Fenema H, Peters RJ, et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation*. 2002;106:2550-4.
- Cheng JW. Fondaparinux: a new antithrombotic agent. *Clin Ther*. 2002;24:1757-69.
- Deitcher S. Tratamiento antiplaquetario, anticoagulante y fibrinolítico. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, editores. *Harrison: Principios de Medicina Interna*. 16.^a ed. México: McGraw-Hill-Interamericana; 2006. p. 771-8.
- Hirsh J, Bhatt DL. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med*. 2004;164:2106-10.
- Hyers TM. Venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care*. 1999;159:1-14.
- Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, Douketis J, Solymoss S, Ockelford P, et al. Fixed-Dose Heparin (FIDO) Investigators. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA*. 2006;296:935-42.
- Laposata M, Green D, Van Cott EM, Barrowcliffe TW, Goodnight SH, Sosolik RC. College of American Pathologists Conference

- XXXI on Laboratory Monitoring of Anticoagulant Therapy: the clinical use and laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin, danaparoid, hirudin and related compounds, and argatroban. *Arch Pathol Lab Med.* 1998;122:799-807.
- Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, et al. A comparison of low molecular weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1996;334:677-81.
- López Bescós L, Arós Borau F, Lidón Corbi RM, Cequier Fillat A, Bueno H, Alonso JJ, et al. Actualización de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:631-42.
- Majerus P, Broze G, Miletich J, Tollefsen D. Anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios. En: Hardman J, Limbird L, Molinoff P, Goodman A, editores. *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 9.ª ed. México: McGraw-Hill-Interamericana; 1996. p. 1423-43.
- Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, et al. European Society of Cardiology. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25:166-81.
- Quirós V, García S, Hervás R. Trastornos de la hemostasia. Anticoagulación. En: Blanco-Echevarría A, Cea-Calvo L, García-Gil ME, Menassa A, Moreno-Cuerda VJ, Muñoz-Delgado G, et al., editores. *Manual de diagnóstico y terapéutica médica.* 5.ª ed. Madrid; 2003. p. 815-28.
- Sedano, MC, Flórez J. Farmacología de la hemostasia, la coagulación y la fibrinólisis. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana.* 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 809-34.
- Sweetman SC. Mardindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. Barcelona: Pharma Editores; 2002.
- United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia.* 2003;9:1-23.
- Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New anticoagulant drugs: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(Suppl 3):265S-86S.



CASOS CLÍNICOS

82. Varón de 58 años que acude a urgencias por cuadro de dolor retrosternal opresivo, de unas 6 h de evolución, con irradiación al brazo izquierdo. Asimismo, refiere náuseas y un vómito alimentario. La presión arterial es de 150/100 mmHg; Se encuentra normohidratado y con sudoración profusa. Datos analíticos: leucocitosis; función renal normal; creatinina, 955 U/l (fracción MB, 109 U/l). Electrocardiograma: ritmo sinusal, 53/min; onda Q en DIII y aVF, con elevación del segmento ST y negativización de la onda T. Ante el diagnóstico de un infarto de miocardio, ¿hacia dónde debe estar orientado el tratamiento?
83. Consideraciones de la trombólisis con reteplasa.
84. Un paciente diagnosticado de valvulopatía mitral va a iniciar tratamiento con anticoagulantes orales. Enumerar algunos aspectos prácticos relacionados con la monitorización y el ajuste de la dosis.



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

193. **El ácido acetilsalicílico (AAS) produce una inhibición irreversible de las ciclooxigenasas (COX), a una dosis de entre 100 y 300 mg/día. Respecto a este proceso, señalar el enunciado incorrecto:**
- Estas dosis de AAS inhiben en mayor grado la producción de TXA₂ que de PGI₂.
 - Las plaquetas no tienen capacidad de volver a sintetizar COX, a diferencia de las células del endotelio.
 - El AAS, y en menor medida los otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ejercen este efecto por acetilación de las COX.
 - La inhibición de la síntesis del TXA₂ sólo suprime uno de los mecanismos de la agregación.
 - Éste es uno de los tratamientos más eficaces en la prevención y prevención secundaria de los accidentes isquémicos transitorios e ictus menor.
194. **Un efecto adverso de la heparina no fraccionada, poco frecuente pero que puede ser grave, y aparecer después de 1 semana de tratamiento es:**
- Vértigo.
 - Neutropenia.
 - Insuficiencia hepática.

- d) Trombopenia.
- e) Osteoporosis.

195. Respecto al acenocumarol, señale la opción correcta:

- a) El control de la coagulación se realiza mediante el tiempo de tromboplastina parcial activada (TPA).
- b) Se recomienda que el acenocumarol se administre cada 8-12 h.
- c) Suelen comenzarse los tratamientos con 1 mg, aumentando la dosis según los resultados de los tiempos de coagulación.
- d) En casos de hemorragia grave por sobredosificación, se requiere la infusión de plasma fresco congelado.
- e) El tipo de dieta no afecta el efecto anticoagulante del acenocumarol.

196. La ticlopidina puede ocasionar, como reacción adversa grave:

- a) Ictericia colestática.
- b) Insuficiencia renal.
- c) Agregación plaquetaria.
- d) Neutropenia.
- e) Arritmias cardíacas.

197. Un bloqueador de los receptores de fibrinógeno plaquetarios, administrado por vía intravenosa en situaciones críticas en pacientes con angina inestable resistente al tratamiento con vasodilatadores, heparina y AAS es:

- a) Dipyridamol.
- b) Clopidrogel.
- c) Prostaciclina.
- d) Abciximab.
- e) Iloprost.

198. Respecto a los fármacos anticoagulantes, uno de los siguientes enunciados es falso; señálelo:

- a) La administración parenteral de heparina produce una anticoagulación inmediata.
- b) La administración oral de acenocumarol produce una anticoagulación retardada.
- c) La acción anticoagulante de la heparina requiere la presencia de antitrombina-III.
- d) El acenocumarol es el anticoagulante de elección en las embarazadas.
- e) La sobredosis de heparina puede ser revertida con protamina.

FÁRMACOS ANTIANÉMICOS

J.A. Martín Conde, L. Álvarez Rubio y A. Alberdi Léniz

OBJETIVOS

- Describir la regulación de los depósitos corporales de hierro en el organismo.
- Describir las indicaciones de la terapia con suplementos de hierro y sus contraindicaciones.
- Enumerar las diferentes sales de hierro empleadas.
- Identificar la toxicidad aguda y crónica de sales de hierro.
- Describir las aplicaciones clínicas de la vitamina B₁₂ y del ácido fólico.

INTRODUCCIÓN

La anemia se define clínicamente como una disminución de la hemoglobina (Hb) o del hematocrito para un paciente individual. En aquellas situaciones en que no exista hemodilución ni hemoconcentración, definimos la anemia como la situación en que $[Hb]_{\text{hombre}} < 13 \text{ g/dl}$ y $[Hb]_{\text{mujer}} < 12 \text{ g/dl}$. Los elementos diagnósticos que permiten clasificar las anemias son: *a*) estudio del hemograma: el volumen corpuscular medio (82-98 fl) es el índice eritrocitario de mayor utilidad en el diagnóstico de la anemia. Otro dato útil es la ADE, amplitud de distribución de los hematíes (si son homogéneos los eritrocitos, $ADE < 15$); *b*) extensión de sangre periférica: permite valorar no sólo las alteraciones morfológicas de la serie roja, sino también las anomalías en los leucocitos y en las plaquetas. Estos datos pueden indicar un trastorno generalizado de la hemopoyesis y la necesidad de practicar un estudio de médula ósea, y *c*) recuento de reticulocitos: cada día el 0,8% de la población de células rojas necesita ser reemplazado por eritrocitos jóvenes o reticulocitos. Su recuento en sangre periférica es una medida de la respuesta medular ante la anemia (tabla 34-1).

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA FERROPÉNICA

La etiopatogenia de la anemia ferropénica se recoge en la tabla 34-2.

Metabolismo del hierro

El contenido de hierro corporal es de unos 5 g, distribuidos en tres compartimentos: *a*) circulante (unido a la transferrina), 4 mg; *b*) funcional (imprescindible en la composición y función de la hemoglobina, mioglobina y diversas enzimas), 3,5 g, y *c*) de reserva (en forma de ferritina y de hemosiderina en hígado, médula ósea y bazo), 1 g.

El hierro se absorbe a partir de los alimentos, donde se encuentra en forma hemo (fácilmente absorbible) y de una manera abundante como forma inorgánica, aunque con muy baja biodisponibilidad. La absorción del

TABLA 34-1. Clasificación de las anemias

En función del volumen corpuscular medio

- I. Microcítica (< 82 fl)
 - a) Ferropénicas
 - b) Talasemias
 - c) Por bloqueo del SMF
 - d) Sideroblásticas
- II. Normocíticas
 - a) Posthemorrágicas
 - b) Insuficiencia medular
- III. Macroscíticas (> 98 fl)
 - a) Alcoholismo
 - b) Cirrosis hepática
 - c) Megaloblastosis
 - d) Reticulocitosis
 - e) Mielodisplasias

En función del número de reticulocitos

- I. Reticulocitos < 25.000/ml
 - Arregenerativas o centrales
 - a) Por alteración de las células germinales
 - Pluripotenciales
 - Anemia aplásica
 - Mielodisplasia
 - Por desplazamiento
 - Comprometidas
 - Eritroblastopenia
 - Mielodisplasia
 - Disminución eritropoyetina (IRC)
 - b) Por alteración de la maduración
 - Trastorno metabolismo del hierro
 - Ferropenia
 - Bloqueo del hierro en SMF
 - Sideroblastia
 - Alteración en la síntesis proteína
 - Talasemia
 - Desnutrición
 - c) Por alteración de la multiplicación
- II. Reticulocitos < 75.000/ml
 - Regenerativas o periféricas
 - a) Posthemorrágicas
 - b) Hemolíticas
 - Eritropáticas
 - Alteración de las proteínas de membrana
 - Hemoglobinopatías (anemia falciforme)
 - Enzimopenias
 - Plasmopáticas
 - Autoinmune
 - Toxinas
 - Hiperesplenismo
 - Microangiopáticas
 - Válvula protésica
 - Depósito de fibrina

SMF: sistema mononuclear fagocítico.

hierro acontece en el duodeno y yeyuno, y para ello es necesario que se encuentre como Fe^{2+} . Las necesidades

TABLA 34-2. Etiología de la anemia ferropénica

1. Ingestión insuficiente/mayores necesidades

Lactantes y niños
Embarazo

2. Menor absorción o utilización

Gastrectomía parcial
Síndromes de malabsorción

3. Pérdida de sangre

- a) Vías gastrointestinales
 - Enfermedad ulceropéptica
 - Fármacos
 - Infección/inflamación/cáncer
 - Telangiectasia
- b) Vías respiratorias
 - Infección/inflamación/cáncer
- c) Vías genitourinarias
 - Menstruación
 - Infección/inflamación/cáncer
- d) Traumatismo/cirugía

diarias para compensar las pérdidas son distintas en el caso del hombre (1 mg/día) y la mujer (1,5 mg/día) y aumentan en épocas de crecimiento y embarazo.

Hierro y sales de hierro

El objetivo de la terapia de la anemia ferropénica es suplir la deficiencia de hierro para corregir el déficit de hemoglobina y rellenar los depósitos. El tratamiento de la ferropenia consiste en administrar suplementos de hierro oral en la mayoría de los pacientes (tabla 34-3). Los preparados de mejor absorción se presentan como sulfato ferroso. La dosis total recomendada en el adulto es de 150-200 mg de hierro elemental/día (en algunos prospectos viene indicada la equivalencia), repartido en 3-4 dosis, y de 3 mg/kg/día en niños. Se aconseja la administración fuera de las comidas, lo que favorece su absorción. Más del 25% de los pacientes presenta *molestias gastrointestinales* (dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea) cuando toman a diario las dosis terapéuticas plenas de hierro. Tales síntomas se alivian disminuyendo la dosis, haciendo coincidir su administración con las comidas (aunque se reduzca con ello su absorción), o cambiando a preparados líquidos de gluconato ferroso o de ferroglicinsulfato.

En relación con las formas parenterales, las únicas presentaciones comercializadas en España contienen el hierro en forma férrica de Fe^{3+} . La terapia con hierro parenteral (tabla 34-4) por el riesgo de reacciones adversas, debe ser reservada para los casos excepcionales que: *a)* presentan intolerancia oral al hierro a pesar de repetidas modificaciones en la dosis y en el preparado comercial; *b)* necesidad importante de hierro por hemorragia crónica incontrolable, y *c)* malabsorción intestinal comprobada. Por otra parte, la administración de hierro intravenoso presenta importantes contraindicaciones (tabla 34-5).

TABLA 34-3. Preparados de hierro para su administración por vía oral

Fe II (ferrosos)	Fe III (férricos)
Ferroglicina (sulfato)	Ferrimanitol ovoalbúmina
Gluconato	Ferritina
Lactato	Ferrocilinato
Sulfato	Succinil-caseína
	Sacarosa (i.v.)

i.v.: administración intravenosa.

TABLA 34-4. Tratamiento con hierro intravenoso

- Se administrará únicamente por vía i.v. (preferentemente mediante perfusión): reduce el riesgo de hipotensión y extravasación venosa
- Nunca administrar por vía i.m. o s.c.

Perfusión i.v.:

- Diluir cada ampolla de hierro en un máximo de 100 ml de cloruro sódico al 0,9%. Por motivos de estabilidad no se permiten diluciones de concentraciones más bajas (concentración mínima 1 mg/ml). Los primeros 25 mg de hierro (25 ml de la solución) deberán infundirse como dosis de prueba, durante un período de 15 min. Si no se produce reacción adversa durante este período, administrar el resto de la perfusión a un ritmo no superior a 50 ml en 15 min

Inyección i.v.:

- La administración de hierro mediante inyección i.v. lenta debe realizarse a un ritmo de 1 ml de solución no diluida por minuto (5 min por ampolla), sin exceder 2 ampollas por inyección
- Antes de administrar una inyección i.v. lenta, debe administrarse con lentitud, y durante un período de 1-2 min una dosis de prueba de 1 ml. Si no se produce ningún efecto adverso en los 15 min siguientes, se puede seguir administrando el resto de la inyección
- Después de una inyección i.v., deberá extenderse y elevarse el brazo del paciente y aplicar presión en el punto de inyección durante un mínimo de 5 min, para reducir el riesgo de que se produzca una extravasación

i.m.: administración por vía intramuscular; i.v.: administración por vía intravenosa; s.c.: administración por vía subcutánea.

Seguimiento de la eficacia terapéutica

En los pacientes con una concentración de hemoglobina de alrededor de 10 g/dl, el tratamiento puede iniciarse administrando 40-60 mg de hierro al día, permitiendo incrementar la producción de glóbulos rojos (siempre que la médula eritroide y la respuesta a la eritropoyetina sean normales) y aumentar la concentración de hemoglobina al menos 2 g/dl después de 3 semanas de tratamiento, lo que se considera criterio de una adecuada

TABLA 34-5. Contraindicaciones de la administración de hierro intravenoso

- Anemias no atribuibles a déficit de hierro
- Sobrecarga o alteraciones en la utilización de hierro
- Historia de hipersensibilidad a las preparaciones parenterales de hierro
- Pacientes con historia de asma, eccema, o alergia atópica, al ser más susceptibles de experimentar reacciones alérgicas
- Historia de cirrosis, hepatitis o elevación de las concentraciones séricas de transaminasas tres veces por encima de los valores normales
- Infección aguda o crónica, porque la administración intravenosa de hierro puede exacerbar una infección bacteriana o vírica

da respuesta, aumentando la cifra de reticulocitos en los 3-4 días del inicio del tratamiento. Para las anemias moderadas, una única dosis diaria de aproximadamente 60 mg de hierro puede ser adecuada. Después de haber corregido la anemia en su totalidad, la administración de hierro debe ser continuada empíricamente durante 4-6 meses más, para rellenar los depósitos o hasta que la concentración de ferritina sérica exceda los 50 µg/l.

Cuidados de enfermería

Debe advertirse al paciente de que las heces pueden adquirir una coloración negra debido a la excreción de sales de hierro, y en el caso de la administración parenteral es posible que aparezca dolor local y pigmentación en el lugar de inyección. También pueden originarse reacciones alérgicas inmediatas (anafilácticas) o retardadas (artralgia, mialgia, linfadenopatía regional y fiebre), por lo que se recomienda iniciar la primera administración de forma lenta con una dosis baja (0,5 ml), vigilando la posible aparición de reacciones adversas durante 1 h; en cualquier caso, y previo al tratamiento con hierro, debe investigarse la etiología de la anemia ferropénica para descartar pérdidas hemáticas gastrointestinales. Debe recordarse que la ferroterapia oral está contraindicada en casos de úlcera péptica activa y de enfermedad inflamatoria intestinal.

También es necesario conocer aquellos aspectos relacionados con la *intoxicación por hierro*. La dosis mortal expresada en hierro elemento es de 180-300 mg/kg, aunque por encima de 20 mg/kg puede aparecer toxicidad gastrointestinal, y por encima de 60 mg/kg toxicidad sistémica. Las manifestaciones clínicas aparecen en varias fases: I) inicial (hasta 2 h postingesta): vómitos, diarrea, dolor abdominal, hematemesis y melena; II) silente (2-12 h), persisten los síntomas anteriores pero con menor intensidad; III) recurrencia (12-48 h), manifestaciones potencialmente mortales, si la dosis fue lo suficientemen-

te alta o no se instauró el tratamiento con deferoxamina. El cuadro es multisintomático: insuficiencia hepatorenal, acidosis metabólica profunda, *shock*, cianosis, convulsiones, letargia y coma. El tratamiento de la intoxicación, además de las medidas generales, comprende la administración del antídoto: deferoxamina. Su administración intravenosa deberá empezarse de inmediato en todos aquellos pacientes con concentraciones de hierro > 500 µg/100 ml o con síntomas graves.

TRATAMIENTO DE LAS ANEMIAS MACROCÍTICAS

La médula ósea es el tejido que presenta un mayor índice de crecimiento y división celular; esta división exige la síntesis permanente de ADN, por lo que, si no se produce a la velocidad necesaria, las células crecen y producen ARN y proteínas, pero no ejecutan su división mitótica. Esto origina que se produzcan hematíes macrocíticos en los que está aumentada la relación ARN/ADN, muy sensibles a la destrucción. Las anemias macrocíticas se pueden dividir en dos grandes grupos: megaloblásticas y no megaloblásticas (tabla 34-6). En la investigación diagnóstica de la anemia megaloblástica es necesario incluir una cuantificación de vitamina B₁₂ y ácido fólico, y,

si procede, una evaluación de la absorción de vitamina B₁₂ (prueba de Schilling). Los pacientes en los que exista anemia megaloblástica sin causa justificada son subsidiarios de biopsia de médula ósea para descartar un síndrome mielodisplásico.

Vitamina B₁₂ o cobalamina

Es un compuesto organometálico (donde el cobalto está situado en el interior de un anillo de corrina) que actúa como cofactor en la transferencia de unidades carbonadas, uno de los pasos necesarios para la síntesis de ADN.

Acciones farmacológicas. La vitamina B₁₂ ejerce sus acciones previa conversión en sus formas activas: *a*) desoxi-cobalamina, que favorece la conversión de metilmalonil-CoA en succinil-CoA (esencial para el metabolismo lipídico). Su déficit originaría desmielinización y alteraciones de la conducción nerviosa: síndrome piramidal, psiquismo alterado, etc.), y *b*) metilcobalamina: conversión de homocisteína a metionina (esencial para la producción normal de glóbulos rojos).

Farmacocinética. No puede ser sintetizada en el organismo, por lo que debe aportarse en la dieta (carne, huevos, leche, etc.) 1-2 µg/día. Durante la digestión gástrica, se libera de los alimentos y se une al factor intrínseco, que permite su absorción en el íleon. Una vez en la sangre, se transporta unida a la transcobalamina II y es almacenada en el hígado.

Presentaciones y dosificación. Está disponible como hidroxicobalamina y cianocobalamina, con efectos equivalentes. Se administra por vía intramuscular en días alternos, durante 1-2 semanas y posteriormente 250-1.000 µg al mes.

Ácido fólico

Nombre común del ácido pteroilmonoglutámico, cuya fuente principal la constituyen las frutas y verduras. Es necesario para la síntesis de purinas y para la formación de ácido timidílico. Dada la continua producción de eritrocitos, la anemia es usualmente el primer signo de la deficiencia de ácido fólico. Además, esta deficiencia durante el embarazo incrementa el riesgo de defectos del tubo neural en el feto.

Farmacocinética. Los folatos de la dieta (poliglutamatos) se transforman en monoglutamatos en el tracto gastrointestinal; se absorben en su forma reducida, y en el hígado se transforman en su forma metilada (principal forma de folato en el plasma, que es la que penetra en las células).

Presentaciones. Normalmente se presenta en forma de comprimidos (5 mg), aunque también se encuentra formando parte de numerosos preparados a base de vitaminas y minerales. El ácido folínico (citrovorum o leucovorina), se absorbe tanto por vía oral como parenteral, y se

TABLA 34-6. Anemias macrocíticas

I. Megaloblásticas (95%): síntesis de ADN

- a) Por déficit de vitamina B₁₂
 - Dieta deficitaria
 - Anemia perniciosa
 - Gastrectomía
 - Déficit congénito factor I
 - Enteritis regional
 - Infecciones parasitarias
- b) Por déficit de ácido fólico
 - Dieta deficitaria
 - Disminución de absorción
 - Aumento de las necesidades en: embarazo, lactancia, hemodiálisis y anemia hemolítica
- c) Por fármacos antifolato
 - Metotrexato
 - Trimetopim
 - Hidroxiurea
- d) Por errores congénitos del metabolismo

II. No megaloblásticas (5%): aumento del VCM debido al aumento de reticulocitos en sangre

- a) Por enfermedad sistémica
 - Alcoholismo
 - Hipotiroidismo
 - Enfermedad hepática
- b) Por enfermedad de médula ósea
 - Mieloma
 - Metástasis
 - Leucemia
- c) Por reticulocitosis

VCM: volumen corpuscular medio.

utiliza para contrarrestar la deplección de folatos ocasionada por dosis altas de metotrexato.

Aplicaciones terapéuticas. La aplicación fundamental es la *anemia megaloblástica* y, dado que las características hematológicas son similares, tanto si se debe a un déficit de ácido fólico como de vitamina B₁₂, es preciso establecer su etiología. El motivo es que dosis altas de ácido fólico corrigen la anemia inducida por la deficiencia de B₁₂, pero no la alteración neurológica, por lo que si sólo se administra ácido fólico, la lesión neurológica puede progresar hasta hacerse irreversible. Otros usos son la *administración profiláctica* en el embarazo, niños prematuros y diálisis por insuficiencia renal.

FACTORES DE CRECIMIENTO ERITROPOYÉTICO

La eritropoyetina (EPO-rh) es una glucoproteína sintetizada en el riñón en respuesta a estímulos hipóxicos. Interactúa con receptores específicos situados en la membrana de las células eritroides pluripotenciales, favoreciendo la diferenciación en pronormoblastos. Mediante tecnología recombinante se han obtenido dos formas de eritropoyetina: epoetina α y epoetina β . Están indicadas en el tratamiento de la *anemia de la insuficiencia renal*, y se administran tres veces por semana por vía subcutánea. Entre las reacciones adversas, hay que destacar la hipertensión arterial; existe una correlación entre la incidencia de hipertensión y la velocidad a la que aumenta el hematocrito.

La darbepoetina es una molécula análoga de la eritropoyetina humana recombinante de la que se diferencia estructuralmente por la modificación en la secuencia de cinco aminoácidos, un mayor número de centros N-glicosilados y un mayor contenido en ácido siálico. Se obtiene mediante técnicas de ADN recombinante producida en células de ovario de hámster chino (línea CHO-K1). Respecto a la eritropoyetina humana, presenta una mayor vida media en suero y una mayor actividad biológica. Actúa como regulador primario de la eritropoyesis estimulando la proliferación y diferenciación de las células precursoras de eritrocitos en la médula ósea. Los efectos adversos son semejantes a los de la eritropoyetina recombinante, tanto en tipo de efectos adversos presentados como en frecuencia de aparición.

Anemia y cáncer

La anemia es la complicación hematológica más frecuente de los pacientes con cáncer y es percibida por los mismos con mayor gravedad que las náuseas o el dolor. Existen varios factores que predisponen a presentarla,

como el deterioro del estado funcional y nutricional del paciente, tratamiento con derivados del platino, enfermedad metastásica, pérdida de más del 10% del peso corporal, edad superior a 70 años y cardiopatía isquémica subyacente. La administración por vía subcutánea de factores eritropoyéticos produce un incremento mantenido de la hemoglobina sérica, tanto en pacientes con insuficiencia renal crónica como en oncológicos, disminuyendo los requerimientos de transfusiones sanguíneas. Corrigen los síntomas de la anemia, como la fatiga, la astenia, el cansancio y previenen la anemia en pacientes oncológicos aproximadamente en un 20%, dando lugar a una mejoría en su calidad de vida. Sin embargo, no se dispone de pruebas suficientes que demuestren que mejoren la supervivencia de los pacientes con cáncer ni la respuesta tumoral a la quimioterapia ni a la radioterapia. No se han establecido recomendaciones claras sobre cuándo debe iniciarse el tratamiento de la anemia en pacientes oncológicos con EPO-rh ni cuándo debe ser suspendido. Para pacientes con hemoglobina inicial por debajo de 10 g/dl existe una clara evidencia que la EPO-rh mejora la respuesta hematológica. Ajuste de dosis. Se deberá evitar un incremento de la tasa de hemoglobina > 2 g/dl al mes o que los valores de hemoglobina sean > 14 g/dl.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Adamson J, Longo D. Anemia y policitemia. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, editores. *Harrison: Principios de Medicina Interna*. 16.ª ed. México: McGraw-Hill-Interamericana; 2006. p. 369-77.
- Albizua Q, Montejano L, López F. Anemias. En: Blanco-Echevarría A, Cea-Calvo L, García-Gil ME, Menassa A, Moreno-Cuerda VJ, Muñoz-Delgado G, Olalla J, et al., editores. *Manual de diagnóstico y terapéutica médica*. 5.ª ed. Madrid; 2003. p. 791-804.
- Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, Repetto L, Soubeyran P. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer*. 2004;40:2201-16.
- Carrera-Hueso FJ; Poquet JE; Martín, JA. Eritropoyetinas en cáncer: situación actual. *Aten Farm*. 2005;7:411-2.
- Flórez J. Fármacos antianémicos y factores de crecimiento hemopoyético. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana*. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 1003-12.
- Frewin R, Henson A, Provan D. ABC of clinical hematology. Iron deficiency anaemia. *BMJ*. 1997;314:360-3.
- Glaspy JA, Jadeja JS, Justice G, Kessler J, Richards D, Schwartzberg L, et al. Darbepoetin alfa given every 1 or 2 weeks alleviates anaemia associated with cancer chemotherapy. *Br J Cancer*. 2002;87:268-76.
- Otón-Sánchez C, Peñate-González G, Otón-Sánchez LF. Eritropoyetina en la anemia del paciente oncológico. *Lucas y sombras*. *Med Clin (Bar)*. 2005;124:186-95.



CASOS CLÍNICOS

85. Mujer de 78 años que toma frecuentemente bicarbonato por epigastralgias y regurgitaciones ácidas, refiere desde hace 1 año disnea de esfuerzo progresiva y durante el último mes, ortopnea. En el momento del reconocimiento, su presión arterial es de 180/70 mmHg, el pulso amplio de 90 lat/min, intensa palidez de piel y mucosas, ingurgitación yugular en decúbito y edemas en miembros inferiores hasta la rodilla. Las uñas son planas, frágiles y con estriación longitudinal. Sus datos analíticos fueron: hematocrito 23%, hemoglobina 5,6 g/dl, reticulocitos 25.000/ml, sideremia 25 µg/dl, ferritina 8 ng/ml. Con estos datos, ¿cuáles serían el diagnóstico y el tratamiento?
86. ¿Qué fármacos antianémicos son los indicados en la paciente anterior y qué recomendaciones dietéticas podrías dar?
87. Paciente de 53 años con alteraciones neurológicas (parestias, ataxia, disminución de la sensibilidad vibratoria). Entre sus antecedentes destaca una trombosis mesentérica intervenida hace 4 años con amplia resección del intestino delgado y el colon. Sus datos analíticos fueron: hemoglobina 6,2 g/dl, VCM > 100 ft, sideremia 145 µg/dl, ferritina 325 ng/ml, plaquetas 30.000/µl, reticulocitos 12.000/ml y vitamina B₁₂ 116 pmol/l. ¿Cuáles serían el diagnóstico y el tratamiento más adecuados?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

199. **En la anemia microcítica o hipocrómica existe un déficit de:**
- Hierro (Fe²⁺).
 - Vitamina B₁₂.
 - Acido fólico.
 - Vitamina B₁₂ y ácido fólico.
 - Hematíes.
200. **Las reacciones adversas más frecuentes que aparecen en el tratamiento con preparados de hierro son:**
- Gastrointestinales.
 - Hemorragias.
 - Hipoglucemias.
 - Discinesias.
 - Síndromes depresivos.
201. **La eritropoyetina:**
- Regula el paso de angiotensinógeno a angiotensina I.
 - Es un polipéptido que se obtiene por síntesis química.
 - Es un compuesto endógeno que se secreta en la médula ósea.
 - Estimula la síntesis de todas las células sanguíneas.
 - Está indicada en la anemia de origen urémico.
202. **El objetivo último de la terapia ferropénica es:**
- Aumentar la velocidad de sedimentación glomerular.
 - Evitar la disminución de las concentraciones de reticulocitos.
 - Conseguir que las concentraciones séricas de ferritina sean mayores de 50 ng/ml.
 - Impedir la pérdida de más hierro.
 - Aumentar las concentraciones de hemoglobina en el tiempo más breve posible.
203. **Respecto al tratamiento con hierro oral, es falso que:**
- Las heces pueden adquirir una coloración negruzca durante el tratamiento.
 - La absorción disminuye cuando el hierro se administra con alimentos pero se consigue así minimizar su efecto irritativo sobre la mucosa gastrointestinal.
 - El hierro está indicado en pacientes con úlcera péptica activa y/o con enfermedad inflamatoria intestinal.

- d) Un pH gástrico ácido favorece la absorción, mientras que la alcalinización lo disminuye.
- e) La administración continuada, tras repleccionar los depósitos, produce hemocromatosis.

204. Los datos de laboratorio de una mujer embarazada descartan una anemia macrocítica pero detectan una anemia microcítica característica del embarazo. El tratamiento óptimo debe incluir:

- a) Una dieta rica en fibra.
- b) Inyecciones de hierro-dextrano.
- c) Comprimidos de sulfato ferroso.
- d) Suplementos de vitamina B₁₂.
- e) Suplementos de ácido fólico.

CORTICOIDES

M. Hernández Pérez y S. Castells Molina

OBJETIVOS

- Enumerar las funciones más importantes de los corticoides.
- Señalar los principales efectos adversos de los corticoides.
- Diferenciar el síndrome de Cushing del síndrome de Cushing iatrogénico inducido por corticoides.
- Indicar cómo puede minimizarse la inhibición del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HHS).
- Destacar aquellos aspectos más importantes de enfermería en el uso de corticoides.

INTRODUCCIÓN

Los corticoides son hormonas naturales (hidrocortisona o cortisol, aldosterona y andrógenos) sintetizadas en las glándulas suprarrenales que participan en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, así como también actúan sobre el medio hidrosalino, sistema inmunitario y mediadores celulares responsables de los procesos inflamatorios. La regulación de estas sustancias se lleva a cabo mediante el eje hipotálamo-hipofisario gracias a la acción de las hormonas adrenocorticotropa (ACTH) y liberadora de corticotrofina (CRF o CRH), que son estimuladas por diferentes mecanismos, como las concentraciones de cortisol en plasma y estímulos neuroendocrinos. También participa el sistema renina-angiotensina, que es estimulado por las concentraciones plasmáticas de sodio y volumen extracelular.

CLASIFICACIÓN

Los corticoides pueden clasificarse en tres grandes grupos: *a*) glucocorticoides (hidrocortisona o cortisol y cortisona); *b*) mineralcorticoides (aldosterona y desoxicorticosterona), y *c*) andrógenos (deshidroepiandrosterona, androstenodiona y testosterona; v. cap. 38).

En la actualidad se han sintetizado numerosos glucocorticoides con diferencias farmacocinéticas, farmacodinámicas y afinidad por determinados receptores, manteniéndose muchas de las propiedades de los naturales, pero mejorándose otras.

MINERALCORTICOIDES

Son sustancias sintetizadas de forma natural en la zona glomerular de la corteza suprarrenal, encargadas de regular el equilibrio corporal de sodio y potasio gracias al sistema renina-angiotensina y cambios en el volumen extracelular.

Mecanismo de acción

Existen dos receptores nucleares para este tipo de sustancias: receptor glucocorticoideo (GR o de tipo II) y receptor mineralcorticoideo (MR o de tipo I). Ambos poseen diferente distribución corporal, ya que mientras los receptores MR se encuentran localizados en las células epiteliales

del riñón, colon, glándulas salivales, células no epiteliales del cerebro y corazón, los receptores de glucocorticoides se encuentran localizados en la mayor parte de las células del organismo. La activación del complejo corticoide-receptor provoca aumento de la actividad enzimática mitocondrial relacionada con la síntesis de ATP (bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$), así como de las enzimas fosfolipasa y acetiltransferasa.

Acciones farmacológicas

Tienen poca acción glucocorticoidea, por lo que sus acciones son principalmente mineralcorticoidea facilitando la reabsorción de Na^+ y eliminación de K^+ , NH_4^+ , Mg^{2+} y Ca^{2+} en el túbulo contorneado distal, lo que puede traducirse en hipopotasemia, alcalosis, contracción del volumen extracelular e hidratación celular. Sin embargo, esto ocurre sólo cuando existe una carga suficiente de Na^+ . Igual sucede en las glándulas salivales y sudoríparas, donde se reducen las concentraciones de Na^+ y aumentan las de K^+ , y el tubo intestinal, donde pueden disminuir la reabsorción de Ca^{2+} con efectos desmineralizantes óseos, aunque los efectos a este nivel son menores que los inducidos por los glucocorticoides.

Farmacocinética

Dado que la aldosterona se fija poco a las proteínas plasmáticas, posee una vida media ($t_{1/2}$) de 15-20 min y se metaboliza rápidamente vía hepática, es preferible la administración de desoxicorticosterona por vía parenteral ($t_{1/2} = 70$ min) o de fludrocortisona por vía oral (0,1-0,2 mg/día en dosis única) por su buena biodisponibilidad y vida media prolongada.

Efectos adversos

Producen básicamente retención de sodio y agua, lo que se puede traducir en formación de *edemas*, *hipertensión*, *cefaleas* e *hipertrofia ventricular izquierda*. La depleción de iones hidrogenoides y potasio puede desencadenar *alcalosis hipopotasémica* con repercusiones en la función miocárdica y muscular en general. Debido a estos efectos, su uso prolongado está desaconsejado si el paciente presenta enfermedades que cursen con retención de líquidos o enfermedades renales.

Aplicaciones terapéuticas

Sus principales aplicaciones terapéuticas son la *enfermedad de Addison* e *insuficiencia suprarrenal aguda y crónica*, en combinación con glucocorticoides.

Cuidados de enfermería

Dado que se trata de un corticoide, no se debe suspender el tratamiento de forma brusca para evitar la aparición del *síndrome de retirada de corticoides* (malestar general, debilidad y dolor muscular, dificultad para respirar, anorexia, náuseas, vómitos, fiebre, hipotensión e hipoglucemia), por lo que es necesaria la reducción gradual de la dosis hasta la completa suspensión.

Si se han de prescribir tratamientos de larga duración, sería conveniente seguir una dieta pobre en sal y/o rica en potasio y proteínas, vigilando además la ingesta de calorías para evitar el aumento de peso.

Se deben tener en cuenta todos aquellos efectos secundarios propios de los glucocorticoides, que aunque no sean comunes en los mineralcorticoides, podrían llegar a presentarse.

GLUCOCORTICOIDES

A partir de la estructura básica del cortisol se han obtenido diferentes derivados sintéticos (tabla 35-1) con di-

TABLA 35-1. Glucocorticoides naturales y sintéticos

Glucocorticoide	Vías de administración
Aclometasona	Tópica, inhalatoria
Beclometasona	Tópica, inhalatoria, rectal
Betametasona	Oral, intravenosa, tópica, intraarticular
Budesonida	Tópica, inhalatoria
Clobetasol	Tópica
Clobetasona	Tópica, oftálmica
Cortisol o hidrocortisona ¹	Oral, intravenosa
Cortisona ¹	Oral
Cortivasol	Intravenosa
Deflazacort	Oral, intravenosa
Desoximetasona	Tópica
Dexametasona	Oral, inhalatoria, intravenosa, oftálmica, tópica
Diclorisona	Tópica
Diflorasona	Tópica
Diflucortolona	Tópica
Flumetasona	Tópica
Fluocinolona	Tópica, rectal, ótica
Fluocinónido	Tópica
Fluocortina	Tópica
Fluocortolona	Tópica
Fluorometolona	Oftálmica
Flupamesona	Tópica
Fluprednisolona	Intravenosa

(continúa)

TABLA 35-1. Glucocorticoides naturales y sintéticos (cont.)

Glucocorticoide	Vías de administración
Fluticasona	Tópica, inhalatoria
Halcinónido	Tópica
Halometasona	Tópica
Metilprednisolona	Oral, intravenosa, tópica, rectal
Mometasona	Tópica, inhalatoria
Parametasona	Oral, intravenosa, intraarticular
Prednicarbato	Tópica
Prednilideno	Oral, intravenosa
Prednisolona	Oral, intravenosa, tópica, oftálmica
Prednisona	Oral
Rimexolona	Oftálmica
Triamcinolona	Oral, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intravítrea, tópica, inhalatoria, rectal
Tixocortol	Inhalatoria, tópica

¹ Glucocorticoide natural.

ferentes propiedades farmacocinéticas, farmacodinámicas (tabla 35-2) y afinidad por receptores.

Mecanismo de acción

Al igual que sucede con los mineralcorticoides, la unión glucocorticoide-receptor citoplasmático estimula la transcripción de ARN mensajero a ARN ribosomal y con ello la inhibición o estimulación de diferentes procesos enzimáticos celulares.

Acciones farmacológicas

Pueden clasificarse en acciones de tipo glucocorticoide (almacenar glucógeno y actividad antiinflamatoria) y mineralcorticoide (retención de sodio y agua), si bien predomina la acción glucocorticoidea frente a la mineralcorticoidea. Estas acciones farmacológicas se resumen a continuación.

Acciones metabólicas. Actúan sobre el metabolismo glucídico favoreciendo la gluconeogénesis a partir de los aminoácidos y aumentando los depósitos de glucógeno, al tiempo que reducen la penetración de glucosa en las células. Todo esto produce un aumento del glucógeno hepático, glucemia y glucosuria. Por otra parte, al favorecer la gluconeogénesis y por consumo de las proteínas musculares y óseas, causan atrofia muscular y osteoporosis.

TABLA 35-2. Perfil farmacodinámico de los principales glucocorticoides

Corticoide	Potencia antiinflamatoria	Equivalencia en mg (v.o.)	Actividad mineralcorticoide
Cortisol	1	20	1
Cortisona	0,8	25	0,8
Prednilideno	3	7	0,5
Prednisona	4	5	0,8
Prednisolona	4	5	0,8
Metilprednisolona	5	4	0,5
Triamcinolona	5	4	0
Parametasona	10	2	0
Fluprednisolona	15	1,5	0
Betametasona	25-40	0,6	0
Dexametasona	30	0,6	0
Fludrocortisona	10	2	250

v.o.: administración por vía oral.

sis, adelgazamiento de la piel y alteraciones de nitrógeno, si bien estos efectos son más propios de un tratamiento a largo plazo con corticoides orales. Sobre el metabolismo lipídico, los corticoides favorecen la redistribución de grasa corporal promoviendo su depósito en la parte superior del organismo y reduciéndolo en la parte inferior, dando lugar a una obesidad tipo troncular (cara «de luna llena», joroba grasa y borraramiento de fosas supraclaviculares) con adelgazamiento de los miembros inferiores.

Acciones hidroelectrolíticas. Se deben a la acción mineralcorticoide con retención de sodio y agua, incremento del retorno venoso y gasto cardíaco, así como producir hipertensión arterial y edemas por extravasación de plasma al espacio tisular. También pueden inducir alcalosis hipopotasémica por efecto aldosterónico (favorece la eliminación de potasio e iones hidrogenoides) y alteraciones de las concentraciones de calcio (disminuyen su absorción y favorecen su excreción).

Acciones musculoesqueléticas. Por efecto catabólico sobre las proteínas musculares producen reducción de masa muscular, fatiga y debilidad, aunque también puede deberse a una disminución de las concentraciones séricas de potasio y del volumen extracelular, así como por atrofia muscular. En relación con el metabolismo óseo, favorecen la osteoporosis por diferentes mecanismos.

Acciones sobre el sistema nervioso central. Pueden desencadenar cuadros psiconeurológicos con sensación de bienestar, euforia, insomnio, intranquilidad, hiperactividad motora, ansiedad y depresión o cuadros psicóticos.

Acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras. El efecto antiinflamatorio se debe a que estabilizan membranas

inhibiendo la liberación de sustancias vasoactivas, como histamina, además de inhibir la migración y adherencia de neutrófilos al foco inflamatorio, factor inhibitorio de migración de macrófagos y liberación de ácido araquidónico. Sobre el sistema inmune aumentan los neutrófilos en sangre (leococitosis) y disminuyen los linfocitos (linfopenia), eosinófilos, monocitos y basófilos circulantes, además de disminuir la respuesta de los linfocitos a mitógenos, lo que puede favorecer la aparición de infecciones bacterianas, víricas y fúngicas.

Acciones cardiovasculares. Contribuye tanto la acción glucocorticoidea como mineralcorticoidea y puede ocasionar hipertensión o hipotensión arterial, y también puede tener efecto inotrópico directo sobre el miocardio.

Farmacocinética

En la tabla 35-3 se resumen las características farmacocinéticas de algunos de los glucocorticoides más comúnmente empleados. La biodisponibilidad de los glucocorticoides naturales es relativamente uniforme y tienen un perfil de concentración-tiempo similar, se unen en diferente proporción a las proteínas plasmáticas y atraviesan tanto la barrera placentaria como la hematoencefálica. Su metabolismo es hepático (en insuficiencia hepática se alarga su semivida biológica) y se eliminan principalmente por vía renal (70%); sus concentraciones aumentan en insuficiencia renal crónica.

En cuanto a los glucocorticoides sintéticos, en general tienen una biodisponibilidad mayor que el cortisol, se unen en menor intensidad a las proteínas plasmáticas y todos presentan un abundante metabolismo hepático.

TABLA 35-3. Parámetros farmacocinéticos de algunos glucocorticoides

Principio activo	BO (%)	Unión a PP (%)	Vd (l/kg)	t _{1/2}	
				Biológica (h)	Plasmática (min)
Betametasona	70	65	1,4	3-8	300
Budesonida	9-12	85-90	4,3	2,8	120-240
Deflazacort	68	40	1,5	12-36	200
Dexametasona	90	66-77	0,8-1,0	36-72	300
Fluticasona	< 2	90	3,7	36-54	180-480
Hidrocortisona	30-90	90	0,4-0,8	8-12	120
Metilprednisolona	80-99	77	1,2-1,5	18-36	20
Triamcinolona	90	< 90	1,4-2,1	18-36	200
Prednisona y prednisolona	80	70-90	0,4-1,0	18-36	200

BO: biodisponibilidad oral; PP: proteínas plasmáticas; Vd: volumen de distribución; t_{1/2}: semivida

La farmacocinética de los corticoides administrados de forma tópica dependerá de los siguientes factores: vehículo o forma galénica utilizada, zona anatómica y técnica de aplicación, edad, estado de la piel y concentración del fármaco. Según su potencia se clasifican en: grupo I (potencia débil o baja), grupo II (potencia moderada o intermedia), grupo III (potencia alta) y grupo IV (potencia muy alta) (tabla 35-4), mientras que por vía inhalatoria influirán la formulación del producto, el tipo de dispositivo utilizado, la técnica de administración y el estado anatomofisiológico del aparato respiratorio.

Efectos adversos

Habitualmente, los efectos adversos de los corticoides aparecen por la administración continuada de dosis elevadas de fármaco o por su administración durante largos períodos sin descanso. Estos efectos pueden ser los que se exponen a continuación.

Alteraciones digestivas. Pueden aumentar los *episodios hemorrágicos* y de aparición de *úlceras*.

Alteraciones endocrinas. Pueden inducir *diabetes e inhibición del crecimiento óseo*, y, por su efecto mineralcorticoide, *síndrome de Cushing* (hipertensión, hipopotasemia, virilización, hirsutismo), que se debe diferenciar del *síndrome de Cushing iatrogénico* caracterizado por la aparición de pancreatitis, glaucoma, necrosis ósea avascular, hipertensión y deposición de grasa perimedular. Este síndrome de Cushing iatrogénico, también llamado *síndrome de hipercortisolismo*, ocurre a dosis > 100 mg/día de cortisol o equivalente y tratamientos superiores a 2 semanas. Otro efecto adverso es la *supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal*, que se manifiesta mediante una insuficiencia suprarrenal (falta de respuesta al estrés, inflamación del tejido adiposo, conjuntivitis, rinitis, artralgias, debilidad generalizada, hipotensión, náuseas, vómitos, etc.). Todos estos efectos están condicionados por el tipo de corticoide que se utilice, la dosis y la duración del tratamiento.

Alteraciones cardiovasculares. Debido a que favorecen la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia y el aumento de la presión arterial, pueden producir *riesgo de enfermedad cardiovascular*.

Alteraciones oftalmológicas. Existe riesgo de *cataratas* (tipo subcapsular posterior y en general bilaterales) y *glaucoma*.

Alteraciones musculoesqueléticas. La *osteoporosis* es el efecto secundario más frecuente y con mayor índice de morbilidad, y se produce tanto a dosis moderadas como altas y siendo más rápido durante los seis primeros meses de tratamiento, con mayor afectación sobre el hueso trabecular respecto al cortical y riesgo de fracturas (fundamentalmente en costillas, vértebras y caderas). Otros efectos son la *miopatía* por reducción de la masa muscular

TABLA 35-4. Potencia de corticosteroides administrados por vía tópica

-
- Grupo I (potencia débil o baja)
- Dexametasona 0,01%
 - Fluocortina (butilo) 0,75%
 - Hidrocortisona (alcohol o acetato) 0,1-1%
 - Metilprednisolona (acetato) 0,25%
-

- Grupo II (potencia moderada o intermedia)
- Aclometasona (dipropionato) 0,05%
 - Beclometasona
 - Dipropionato 0,025%
 - Salicilato 0,025%
 - Clobetasona (butirato) 0,05%
 - Diclorisona (acetato) 0,25-1%
 - Fluocinolona (acetónido) 0,01%
 - Flumetasona (pivalato) 0,025%
 - Flupamesona 0,15-0,3%
 - Hidrocortisona
 - Aceponato 0,1%
 - Butirato 0,1%
 - Valerato 0,1%
-

- Grupo III (potencia alta)
- Amcinósido 0,1%
 - Beclometasona (dipropionato) 0,025-0,1%
 - Betametasona
 - Benzoato 0,025%
 - Dipropionato 0,05%
 - Valerato 0,05-0,1%
 - Budesonida 0,025%
 - Desoximetasona 0,25%
 - Diflorasona
 - Diacetato 0,05-0,1%
 - Valerato 0,1%
 - Diflucortolona (valerato) 0,1%
 - Fluocinolona (acetónido) 0,025-0,1%
 - Fluocinónido 0,05%
 - Fluclorolona (acetónido) 0,2%
 - Fluocortolona (monohidrato) 0,2%
 - Fluprednidenol (acetato) 0,1%
 - Fluticasona (propionato) 0,05%
 - Hidrocortisona (butirato) 0,1%
 - Metilprednisolona (aceponato) 0,1%
 - Mometasona (fuorato) 0,1%
 - Prednicartrato 0,25%
 - Triamcinolona (acetónido) 0,1%
-

- Grupo IV (potencia muy alta)
- Betametasona (dipropionato) 0,05%
 - Beclometasona (dipropionato) 0,5%
 - Clobetasol (propionato) 0,05%
 - Diflorasona (diacetato) 0,05%
 - Diflucortolona (valerato) 0,3%
 - Fluocinolona (acetónido) 0,2%
 - Halcinónido 0,1%
 - Halobetasol 0,05%
 - Halometasona 0,05%
-

y *necrosis avascular* por alteración del metabolismo lipídico, que es de aparición tardía y que afecta en mayor proporción a la cabeza del fémur, la rodilla, los tarsos, metatarsos y escafoides.

Alteraciones dermatológicas. *Equimosis* con riesgo de laceraciones por traumatismos leves y *eccemas*.

Alteraciones del sistema nervioso central. *Euforia, sensación de bienestar, insomnio, ansiedad, hiperactividad y procesos psicóticos*, y en ocasiones excepcionales, un *seudotumor cerebral* por aumento de la presión intracraneal.

Alteraciones del sistema inmunológico. Debilitamiento de la inmunidad con *riesgo de procesos infecciosos*.

Interacciones farmacológicas

Aquellos fármacos inductores enzimáticos tales como barbitúricos, rifampicina, fenitoína y carbamacepina favorecen el metabolismo hepático de los corticoides disminuyendo su semivida biológica y necesitando una mayor dosis, mientras que otros inhibidores de las enzimas microsomales hepáticas, como el ketoconazol, pueden provocar aumento de sus concentraciones plasmáticas y requerir reducción de la dosis.

Por otra parte, los fármacos antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio) y algunos hipolipemiantes (resinas de intercambio aniónicas) pueden disminuir su absorción y los estrógenos retrasar su efecto por disminuir su fracción libre en plasma.

Los corticoides pueden interactuar con los anticoagulantes orales (warfarina) potenciándose su efecto (evitar administración conjunta), con los inhibidores de la acetilcolinesterasa (neostigmina, piridostigmina) precipitando una crisis miasténica en miastenia grave (evitar uso simultáneo), con los salicilatos aumentando su metabolismo y eliminación (ajustar dosis de salicilatos y controlar las concentraciones plasmáticas), con los diuréticos (tiazidas, furosemida) aumentando el riesgo de hipopotasemia (suplementos de potasio y controlar las concentraciones de potasio), con los antidiabéticos orales e insulina aumentando las necesidades de éstos (ajustar dosis), con la ciclosporina potenciando su toxicidad (controlar concentraciones plasmáticas) e isoniazida reduciendo su concentración plasmática (vigilar el efecto de la isoniazida).

Aplicaciones terapéuticas

Los corticoides tienen múltiples aplicaciones, que pueden agruparse en enfermedades endocrinas y no endocrinas.

Enfermedades endocrinas

Se usan principalmente en casos de *insuficiencia suprarrenal aguda (crisis Addisoniana)* (100 mg de hidrocortisona por vía intravenosa en bolo, seguida de 100-200 mg en infusión continua para luego administrar 20-50 mg/día por vía intramuscular, y cuando sea oportuno pasar a la vía oral); *insuficiencia suprarrenal crónica* (20-30 mg de hidrocortisona oral repartidos en la mañana y tarde, asociada o no a un mineralcorticoide como la fludrocortisona,

0,2-0,05 mg/día), e *hiperplasia suprarrenal congénita* (prednisona, 2,5-10 mg/día asociada a 0,2-0,05 mg/día de fludrocortisona si existe afectación glomerular).

Enfermedades no endocrinas

Enfermedades reumáticas. *Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, endocarditis reumática, arteritis de células gigantes, polimialgia reumática, arteritis de Takayasu, vasculitis sistémicas, urticariforme, necrotizantes y de hipersensibilidad, púrpura de Schönlein-Henoch y crioglobulinemia mixta esencial*, por su potente acción antiinflamatoria y capacidad de modificar la respuesta inmunológica, empleando siempre que sea posible la vía oral y aquellos preparados de vida media baja (prednisona, prednisolona, 6-metilprednisolona), ya que suprimen menos el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal y son menos tóxicos. En la terapia crónica y cuando ya se haya estabilizado la clínica, se debe pasar a la pauta de administración matutina.

Enfermedades musculoesqueléticas. También se usan en *artropatías microcristalinas* (gota y artropatías por depósito de cristales de pirofosfato cálcico o fosfato cálcico alcalino) por vía oral (30-50 mg de prednisona con reducción de 7-10 días), intramuscular (triamcinolona de acción prolongada) o intraarticular, en *artrosis y espondiloartropatías inflamatorias* (espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y síndrome de Reiter o artritis reactiva) mediante infiltraciones (5-20 mg de triamcinolona), *miopatías inflamatorias* (1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente durante 1-12 semanas para posteriormente reducir de forma gradual la dosis a razón de 5-10 mg al mes hasta alcanzar 5-7,5 mg/día o inferior), *esclerosis sistémica, enfermedad mixta del tejido conectivo* y en la *enfermedad inflamatoria intestinal* (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) empleándose inicialmente vía oral en dosis de 0,75 mg/kg/día de prednisona con pauta descendente hasta obtener mejoría y valorando la utilización de corticoterapia tópica (250 mg de tixocortol, 100 mg de hidrocortisona o 40 mg de metilprednisolona, beclometasona o fluticasona).

Neumología. En el *asma*, la *enfermedad pulmonar obstructiva crónica* (EPOC) y la *enfermedad pulmonar intersticial difusa*, donde se administran básicamente por vía inhalatoria (beclometasona, 250-750 µg/12-18 h; budesonida, 100-800 µg/8-12 h y fluticasona, 50-1000 µg/12 h), aunque en ocasiones puede ser necesaria la vía sistémica, en cuyo caso deben emplearse pautas cortas y pulsátiles a días alternos, preparados de baja vida media (prednisona, metilprednisona, deflazacort) y dosis descendentes.

Otorrinolaringología. En *otitis externas y policondritis recidivante, sinusitis aguda, rinitis, poliposis nasal, aftas bucales, absceso periamigdalino, epiglotis, edema de úvula y glotis, laringitis aguda y parálisis facial idiopática*, se administran por su acción antiinflamatoria y de fácil aplicación tópica asociados o no a otros fármacos, aunque en ocasiones sea necesaria la vía parenteral como en el transcurso de una reacción alérgica.

Dermatología. Por su efecto antiproliferativo e inmunosupresor se usan en múltiples *dermatosis* (psoriasis, eccemas, liquen plano, neurodermatitis, dishidrosis, atopía, lupus discoide y sistémico, dermatitis seborreica, quemaduras solares, picaduras de insectos, queloides) debiéndose emplear corticoides de potencia baja o intermedia (4-5 aplicaciones/día) en mucosas, cara, genitales y cara interna de los muslos, así como de potencia baja-alta, reduciéndola cuando sea posible al tratar pliegues, cara interna de los brazos y cuero cabelludo, de potencia intermedia-alta (1-5 aplicaciones/día durante 2-3 meses salvo en cara o pliegues que será 2-3 semanas) en tronco, brazos, muslos, piernas, dorso de las manos y pies, y de potencia alta o muy alta (1-2 aplicaciones/día durante 2-4 semanas) en codos, rodillas, plantas del pie y palmas de las manos. El tratamiento deberá mantenerse hasta mejoría o curación de las lesiones.

Oftalmología. Suele emplearse la vía tópica en *dermatitis, conjuntivitis, glaucoma, infecciones oculares, ptosis palpebral, midriasis, queratopatía punteada y catarata subcapsular posterior*, así como por vía sistémica cuando no se puede acceder a zonas específicas y se requiere un efecto autoinmune como ocurre en *enfermedades palpebrales* (dermatitis de contacto, blefaritis y hemangiomas), *conjuntivales, queratitis, causticaciones, escleritis y episcleritis, uveítis, neuritis óptica* (dosis alta en bolo), *oftalmopatía tiroidea y cirugía ocular*. En la actualidad se están obteniendo buenos resultados con la administración intravítrea de triamcinolona en el *edema macular diabético*.

Hematología. Suelen administrarse en enfermedades autoinmunes, como *púrpura trombocitopénica idiopática* (1 mg/kg/día durante 2-4 semanas hasta normalización plaquetaria, para posteriormente suprimir paulatinamente la dosis durante 8-12 semanas), *anemia hemolítica* (1-1,5 mg/kg/día de prednisona o equivalente durante 3 semanas y después reducir la dosis a razón de 10 mg/semana en 2-3 meses) y *neutropenia autoinmune*. También en *anticoagulantes circulantes, trombocitopenia amegacariocítica, aplasia pura de células rojas* (2-3 mg/kg/día durante 3-4 semanas) y *blancas, anemia aplásica grave* (1-1,5 mg/kg/día suspendiéndose a los 7-10 días y en pacientes refractarios al tratamiento inmunosupresor: 10 mg/kg/día durante 4 días, 2 mg/kg/día durante 8 días y 1 mg/kg/día durante 10 días), *linfomas* (enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano y mieloma), *leucemias* (aguda linfoblástica y linfática crónica) y *trasplantes de médula ósea* (rechazo agudo y crónico).

Neurología. Se usa principalmente en el tratamiento de la *esclerosis múltiple*, ya que reducen los episodios de reagudización. En los brotes se usa prednisona o equivalente, 1,5 mg/kg/día durante 1 semana con reducción paulatina en 1 mes, y en las formas progresivas logran un gran beneficio a dosis altas (1 g/día) por vía intravenosa seguida de la pauta oral descendente durante 1 mes.

Otras aplicaciones. *Enfermedades renales*, como el síndrome nefrótico (60 mg/día de prednisona), *edemas cerebrales* (12-20 mg/día de dexametasona o betametasona), *enfermedades hepáticas* (necrosis hepática, hepatitis alcohólica), *vómitos debidos a la quimioterapia, hipercalcemia aguda*, etc.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Es necesario tener presente los principios básicos de utilización de corticosteroides y que pueden resumirse en:
 1. Individualizar la dosis para cualquier enfermedad, y evaluarla de forma periódica a medida que evoluciona la enfermedad.
 2. Vencer la idea de que unos pocos días de tratamiento pueden producir efectos nocivos —ya que esto ocurre sólo en casos en que esté contraindicado o en que se usen dosis suprafarmacológicas— y que aumenta la incidencia de éstos cuando se prolonga el tratamiento (semanas o meses).
 3. La administración de corticoides, a excepción de la insuficiencia suprarrenal, es sólo paliativa.
 4. No se debe interrumpir bruscamente el tratamiento cuando se usan dosis elevadas o tratamientos prolongados, debido al alto riesgo de presentar insuficiencia suprarrenal aguda (hipotensión, debilidad, fatiga, fiebre, anorexia, pérdida de peso, vómitos, diarrea, dolor abdominal, letargia, confusión) con peligro para la vida del paciente.
- Dado que el tratamiento con corticoides puede producir cambios en la apariencia física del paciente (acné, incremento del vello facial, desarrollo de cara «de luna llena», delgadez en las extremidades inferiores y engrosamiento del tronco), así como otros (cambios de personalidad, irritabilidad, cefaleas, agitación, depresión, incremento del apetito, alteraciones de la menstruación, debilidad muscular, osteoporosis, osteonecrosis, diabetes, glaucoma, úlcera péptica y riesgo de infecciones), la enfermera deberá informar al paciente acerca de éstos e indicarle cómo prevenir el exceso de peso y otras alteraciones (dietas ricas en proteínas, calcio y potasio y bajas en carbohidratos y sodio), recomendándole visitas oftalmológicas y analíticas periódicas, la conveniencia de recibir bifosfonatos (inhibidores de la resorción ósea) o calcio y vitamina D (caso de tratamiento crónico a baja dosis de corticoides) para prevenir la osteoporosis,

evitar el contacto con personas que presentan enfermedades contagiosas (disminuye riesgo de infecciones), tomar con alimentos (minimizar efectos adversos gastrointestinales), etcétera.

- Ante el riesgo de presentar insuficiencia suprarrenal aguda se debe instruir al paciente acerca de sus síntomas, para que éste acuda al médico de inmediato en cuanto aparezca alguno, y no se debe prolongar el tratamiento durante más de 2 semanas. Utilizar la dosis más baja efectiva e ir reduciendo progresivamente la dosis durante semanas (incluso meses) hasta que el nivel de cortisol sea $> 10 \mu\text{g/dl}$ (pauta descendente), y para tratamientos prolongados o dosis altas, usar corticoides de acción corta o intermedia, una dosis única matutina en días alternos y pauta descendente hasta la retirada completa.
- La enfermera evaluará la efectividad del tratamiento mediante la supresión de la respuesta inmune e inflamatoria en alteraciones autoinmunes, reacciones alérgicas y trasplantes de órganos, así como por resolución de la inflamación de la piel, prurito y otras condiciones dermatológicas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Azparren Andía A. Corticoides tópicos. BIT 2001; 9(2): julio. Disponible en: <http://www.cfn Navarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/textos/v9n2.htm>
- Brazzini B, Pimpinelli N. Corticoides tópicos nuevos y tradicionales en Dermatología. Farmacología Clínica y Uso Terapéutico. Am J Clin Dermatol. 2002;3:47-58.
- Castells Molina S, Hernández Pérez M. Farmacología en Enfermería. 1.ª ed. Madrid: Ediciones Harcourt, S.A.; 2001. p. 289-98.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Rimexolona (Vexol®). Panorama Actual Med. 2003;27(266).
- Flórez J. Esteroides corticales y antiinflamatorios esteroideos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. Farmacología humana. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 923-38.
- Gil I, Arozarena O, Rubio FJ. Farmacología de los corticoides. El médico Interactivo 2006. Disponible en: http://www.elmedicointeractivo.com/farmacia/temas/tema_11-12/farmaco.htm
- Griffiths H, Jordan S. Corticosteroids: implication for nursing practice. Nurs Stand. 2002;17:43-55.
- Hernández-Pérez M, Castells Molina S, Arrazola Saniger M. Farmacocinética I: absorción y distribución de fármacos. En: Arrazola Saniger M. Farmacología aplicada, 1.ª ed. Jaén: Formación Continuada Logoss, S.L.; 2001. p. 145-62.
- Hopfer J, Hazard A. Davis's drug guide for nurses, 10.ª ed. USA, F.A. Davis Company, 2006. Disponible en: http://www.drug-guide.com/classification_articles/corticosteroids.htm
- MacIntyre NR. Corticosteroid therapy and chronic obstructive pulmonary disease. Respir Care. 2006;51:289-96.
- Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. Am Fam Physician. 2005;72:1037-47.
- Sambrook PN. How to prevent steroid induced osteoporosis. Ann Rheum Dis. 2005;64:176-8.
- Vedantham V, Kim R. Intravitreal injection of triamcinolone acetate for diabetic macular edema: principles and practice. Indian J Ophthalmol. 2006;54:133-7.



CASOS CLÍNICOS

- 88.** Paciente de 19 años ingresa por síndrome febril e imposibilidad para gesticular. Tras la exploración física (inmovilidad de los músculos inervados por el nervio facial con descenso de las comisuras bucales, atenuación de surcos nasogenianos, imposibilidad para cerrar los ojos e inexpresividad en la cara) y analítica (serología positiva IgM para el virus herpes tipo I), se le diagnosticó parálisis facial bilateral probablemente secundaria a una infección vírica. Se pauteó prednisona por vía oral en dosis única (1 mg/kg/día) durante 10 días, para luego iniciar pauta descendente en otros 5 días hasta la retirada completa, así como omeprazol por vía oral (20 mg/día). ¿A qué cree que se debe la instauración de un tratamiento corticoideo en dosis única, así como la pauta descendente pasados 10 días y la asociación con un inhibidor de la bomba de H⁺ como omeprazol? Justificar la respuesta.
- 89.** Mujer de 53 años y fumadora de 30 cigarros/día refiere desde hace 20 años tos y expectoración por las mañanas, así como disneas de esfuerzo y 2-3 episodios catarrales durante el invierno desde hace 2 años, durante los cuales aumentan los síntomas y se acompañan de ruidos respiratorios, especialmente por la noche. Acude a consulta de neumología porque tarda en resolverse uno de sus episodios. Tras valoración espirométrica, radiografía de tórax y gasometría basal se diagnostica una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) estable-moderada (FEV₁ = 50-69%) y se procede a su tratamiento con un broncodilatador inhalado de acción prolongada (salmeterol). Tras un período de tratamiento la paciente no refiere mejoría y el facultativo decide entonces pautar la combinación de un broncodilatador inhalado (formoterol) y un anticolinérgico inhalado (bromuro de ipratropio), medida farmacológica que tampoco resuelve la situación. Entonces se decide instaurar un tratamiento corticoideo por vía oral (prednisona, 10 mg/día) durante 2 semanas para valorar los beneficios de un corticoide inhalado, tras los cuales y observar una mejoría notable se le administra un corticoide inhalado (budesonida, 400 $\mu\text{g/día}$). Justificar tratamiento inicial y subsiguiente.

90. Varón de 6 años de edad acude a consulta de dermatología por presentar lesiones eritematoescamosas, especialmente intensas en la extremidad cefálica, el cuello y las axilas. En la historia clínica del paciente se recoge el inicio de lesiones similares (3 semanas de edad), su grado de afectación (cuero cabelludo y mejillas para progresivamente extenderse por el resto de la cara, cuello y tronco) y estado general (estado irritable con problemas para dormir y pérdida de peso), antecedentes familiares (rinitis alérgica en el padre y psoriasis en un tío materno) y tratamiento recibido (butilo de fluocortina e hidrocortisona de forma errática e irregular sin mejoría). Tras la exploración y los datos complementarios (bioquímica elemental y análisis sanguíneo sistemático) se le diagnostica dermatitis atópica y se inicia tratamiento con corticoide por vía oral (deflazacort, 1 mg/kg/día) en pauta descendente durante 12 días, así como por vía tópica (furoato de mometasona, 1 aplicación/día) y vaselina líquida. Tras mejoría de las lesiones y persistiendo pequeñas placas en mejillas, cuello y «V» del escote, se trataron en lo sucesivo con aceponato de hidrocortisona. Valorar la utilidad de los corticoides tópicos y su elección.



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

205. **Ante una dermatitis seborreica moderada localizada en el cuero cabelludo, ¿qué corticoide de los siguientes vía tópica estaría mejor indicado?**
- Fluocortina 0,75% (grupo I).
 - Betametasona dipropionato 0,05% (grupo III).
 - Fluocinolona acetónido 0,2% (grupo IV).
 - Las opciones b) y c) son correctas.
 - Ninguna de las opciones anteriores es correcta.
206. **Señalar qué afirmación de las siguientes es correcta en relación con el efecto de hipercortisolismo inducido por corticoides:**
- Nunca podría producirse en los mineralcorticoides.
 - Consiste en una supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal que se manifiesta mediante una insuficiencia suprarrenal.
 - Se produce tanto en tratamientos cortos como prolongados, independientemente de la dosis.
 - Se previene mediante el uso de corticoides de vida media larga.
 - Ninguna es correcta.
207. **¿Por qué no se debe suspender el tratamiento corticoideo de forma brusca?:**
- Porque se produce el síndrome de retirada corticoideo.
 - Porque se corre el riesgo de sufrir una importante insuficiencia suprarrenal.
 - Porque puede producirse supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal.
 - Las opciones a) y b) son correctas.
 - Todas las opciones anteriores son correctas.
208. **¿En qué consiste el síndrome de Cushing inducido por corticoides?:**
- Una alteración musculoesquelética.
 - Una alteración del sistema nervioso central.
 - Una alteración digestiva.
 - Una alteración endocrina.
 - Una alteración del sistema inmunológico.
209. **¿Por qué se recomienda a los pacientes bajo tratamiento prolongado con corticoides que eviten el consumo de dietas ricas en sodio y controlen la ingesta de calorías?:**
- Porque producen alteraciones hidroelectrolíticas con retención de sodio y agua, así como alteraciones metabólicas con riesgo de obesidad.
 - Porque pueden provocar hipertensión y aumento del peso corporal.
 - Porque aumentan el riesgo de presentar síndrome de Cushing.
 - Todas las respuestas anteriores son correctas.
 - Ninguna es correcta.

210. Señalar la respuesta correcta acerca de los efectos adversos de los corticoides:

- a) Disminución del peso corporal.
- b) Hipertensión.
- c) Hipoglucemia.
- d) Hipolipidemia.
- e) Aumento del crecimiento lineal.

FARMACOLOGÍA DEL TIROIDES

J.J. Alfaro Martínez, E. Martín Montañez y F. Botella Romero

OBJETIVOS

- Conocer las propiedades farmacológicas de la L-tiroxina, las precauciones de uso en pacientes con enfermedades cardiovasculares y los efectos de su sobredosificación.
- Comprender por qué el tratamiento de sustitución con dosis plenas se debe iniciar lo antes posible en el hipotiroidismo neonatal, infantil o juvenil.
- Saber las precauciones a tomar en el uso de las tionamidas durante el embarazo, la lactancia y la vigilancia de posibles complicaciones graves.

INTRODUCCIÓN

La tiroides es una glándula que pesa 15-20 g en el adulto constituida por dos lóbulos unidos por un istmo. Su estructura histológica básica es el folículo compuesto por una capa única de células que rodean a un espacio interior donde se acumula material coloide. Es fuente de tres tipos de hormonas, la calcitonina, relacionada con el metabolismo del calcio, la L-tiroxina (T_4) y la L-triiodotironina (T_3). Estas dos últimas contienen yodo, son vitales para el crecimiento y el desarrollo normales y desempeñan un papel fundamental en el metabolismo energético.

El folículo tiroideo está integrado en el sistema funcional hipotálamo-hipófisis-tiroides que actúa como un modelo de autorregulación negativa en el que el factor principal es mantener los niveles de T_4 y T_3 segregados por la tiroides bajo el estímulo de la tirotrópina hipofisaria (TSH). Concentraciones elevadas de T_4 o T_3 suprimen la producción de TSH y concentraciones bajas elevan la TSH de forma que las células hipofisarias son un sensor muy específico de su actividad biológica. El tercer componente del sistema, nivel hipotalámico, con la TRH (hormona liberadora de tirotrópina) y somatostatina, también está regulado por los niveles de T_4 y T_3 , aunque su papel en control de la secreción es menor.

CLASIFICACIÓN

Hormonas tiroideas

A este grupo pertenece la L-tiroxina.

Fármacos antitiroideos

En este grupo encontramos: *a)* tionamidas (propiltiouracilo, no comercializado en España, metimazol y carbimazol; *b)* radioyodo, y *c)* sales de yodo.

L-TIROXINA (T_4)

Mecanismo de acción. La T_4 debe convertirse en T_3 en los tejidos periféricos para actuar en los receptores intra-

celulares que regulan la transcripción de genes relacionados con varios aspectos del metabolismo.

Acciones farmacológicas. Regulación del crecimiento y desarrollo (particularmente del sistema nervioso), control de la termogénesis (mantenimiento de la temperatura corporal), efectos cardiovasculares (potencia la acción de los simpaticomiméticos, aumentando el gasto cardíaco y la frecuencia del pulso), efectos metabólicos (disminuye las concentraciones de colesterol plasmático favoreciendo su eliminación como sales biliares, estimula la lipólisis y aumenta la tasa de oxidación de carbohidratos) e inhibición de la secreción de TSH.

Farmacocinética. Se administran por vía oral, presentan una biodisponibilidad del 80%, con una semivida plasmática de 6-7 h y $T_{\text{máx}} = 2-4$ h.

En la mayoría de los casos, el estado metabólico debe restaurarse de forma gradual dependiendo del grado inicial de hipotiroidismo. En el adulto la dosis diaria inicial es de 25-100 µg por vía oral, se aumentará cada 2-4 semanas hasta conseguir el eutiroidismo. La gran mayoría de los pacientes se controlan con dosis diarias de 100-200 µg en una toma única. La dosis óptima se determina midiendo las concentraciones plasmáticas de TSH ultrasensible en el hipotiroidismo primario y con los valores de T_4 libre y T_3 libre si el origen es hipofisario o hipotalámico. Valores elevados de TSH indican tratamiento insuficiente, y concentraciones bajas, sobredosificación.

Efectos adversos. Son los derivados de sus efectos farmacológicos y sólo aparecen en caso de sobredosificación o de aumento rápido de la dosis en pacientes que inicialmente presentan un hipotiroidismo muy grave: *neurosisismo, insomnio, palpitaciones, taquicardia, angina de pecho, adelgazamiento excesivo, intolerancia al calor, fiebre y diarrea*. Cualquiera de ellos obliga a reducir la dosis, previa confirmación analítica de la existencia de sobredosificación. Los autores prefieren los preparados sintéticos, concretamente la L-tiroxina, por su potencia uniforme y ausencia de aumento brusco en los valores de T_3 , que podría resultar peligroso en los ancianos o pacientes con cardiopatía.

Si se sospecha hipotiroidismo hipofisario o hipotalámico (TSH normal o baja con T_4 libre baja), no debe iniciarse el tratamiento hasta que se administre terapia sustitutiva con hidrocortisona, ya que puede desencadenarse una insuficiencia suprarrenal aguda como consecuencia del aumento de la tasa metabólica.

Interacciones farmacológicas. Potencian el efecto de los anticoagulantes cumarínicos, los simpaticomiméticos y la fenitoína. En pacientes diabéticos puede ser necesario aumentar la dosis de insulina o de antidiabéticos orales.

Aplicaciones terapéuticas. El tratamiento sustitutivo con T_4 está indicado en todos los casos de *hipotiroidismo*, cualquiera que sea su etiología y en aquellas situaciones en las que necesitamos suprimir la secreción de TSH (bocio y cáncer tiroideo). Asimismo, puede ser necesario su

uso asociado a antitiroideos en determinados casos de hipertiroidismo.

En adultos, sólo exige tratamiento inmediato el coma mixedematoso y la preparación para la cirugía de urgencia del paciente hipotiroideo no tratado. En estos casos está indicada la administración intravenosa de L-tiroxina.

Las dosis empleadas de L-tiroxina en general oscilan entre 100 y 200 µg/día en el caso de comprimidos. En el caso de viales, de 100-500 µg/día.

En ningún caso deben emplearse hormonas tiroideas como tratamiento adelgazante, ya que sólo consiguen pérdida de peso a dosis tóxicas y con gran cantidad de efectos adversos.

Cuidados de enfermería. Los preparados de hormonas tiroideas deben guardarse en lugar fresco, seco y resguardado de la luz. Los viales se preparan con 5 ml de suero salino fisiológico (0,9%) agitando hasta disolver. Debe utilizarse inmediatamente y rechazarse la porción no utilizada. La solución no debe contener partículas ni alteraciones en la coloración.

La T_4 debe emplearse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares, incluida la hipertensión arterial.

El tratamiento de sustitución con dosis plenas se debe iniciar lo antes posible en el hipotiroidismo neonatal, infantil o juvenil, porque en caso contrario se reducen las posibilidades de desarrollo intelectual y crecimiento normales.

FÁRMACOS ANTITIROIDEOS

Tionamidas (propiltiouracilo, metimazol o tiamazol y su profármaco carbimazol)

Mecanismo de acción. Inhiben la formación de hormonas tiroideas interfiriendo con la incorporación de yodo a los residuos de tiroglobulina y su acoplamiento para formar T_4 y T_3 , por lo que se hacen evidentes sus efectos clínicos una vez que el folículo tiroideo libera la hormona preformada. Además, el propiltiouracilo inhibe la conversión periférica de T_4 a T_3 .

Acciones farmacológicas. Las derivadas de la disminución de los niveles de T_4 y T_3 . Además de su acción antitiroidea, estos fármacos podrían tener cierta acción inmunosupresora, por lo que también actuarían sobre la causa primaria de hipertiroidismo por enfermedad de Graves.

Farmacocinética. Tanto el propiltiouracilo como el metimazol se absorben bien por vía oral, la biodisponibilidad oscila entre 60-80%. La vida media del propiltiouracilo es de 75 min y la del metimazol de 4-6 h. Se metabolizan parcialmente por vía hepática y en parte se eliminan por el riñón. Son fármacos que atraviesan la barrera placentaria, por lo que debe valorarse el posible riesgo para el feto. El propiltiouracilo pasa menos esta barrera y además es 10 veces menos potente que el metimazol, por lo que resulta más recomendable para la embarazada. La

duración de acción para el propiltiouracilo es de 6-8 h y en el caso de metimazol 12 h.

El metimazol se administra por vía oral comenzando con 15-30 mg cada 12 h. Al mes o mes y medio de tratamiento se determinan los valores de TSH y se disminuye la dosis si la función tiroidea es normal o casi normal. Al finalizar el ciclo (12-18 meses) se suspende la medicación y tras un mes se evalúa la función tiroidea para establecer la posible persistencia de hipertiroidismo o confirmar la normalización de la función tiroidea. Existen otras pautas de tratamiento y, aún hoy, es un tema todavía debatido la dosis máxima y su duración.

Efectos adversos. El más grave es la *agranulocitosis* (0,2%), que debe sospecharse ante la presencia de fiebre inexplicada y obliga a suspender el tratamiento. Debe advertirse al paciente de esta posibilidad, y de la necesidad de acudir a un servicio de urgencias para realizar un hemograma en caso de presentar fiebre alta u otro dato de infección estando en tratamiento con estos fármacos. La *erupción cutánea* es más frecuente (5%) y responde a anti-histamínicos sin necesidad de suspender la medicación.

Aplicaciones terapéuticas. En todos los casos de *hipertiroidismo*, excepto en el provocado por ingestión accidental o voluntaria de hormonas tiroideas exógenas o en los casos de torotoxicosis por tiroiditis, donde hay un exceso de hormonas tiroideas en plasma como consecuencia de la rotura de folículos tiroideos y salida de hormona preformada, y no por el aumento en la síntesis de hormona tiroidea.

Las dosis empleadas en el hipertiroidismo son las siguientes: propiltiouracilo de 100-600 mg y metimazol de 10-60 mg.

Cuidados de enfermería. No existen preparados por vía parenteral. Los comprimidos deben guardarse en lugar fresco y protegidos de la luz.

Las tionamidas atraviesan la placenta y se concentran en la leche materna, por lo que han de usarse con extrema precaución en mujeres embarazadas y se desaconseja la lactancia natural durante el tratamiento, ya que ocasiona

hipotiroidismo en una época crítica de desarrollo del sistema nervioso central en el recién nacido.

SALES DE YODO

Una dosis alta de yoduro inhibe temporalmente la síntesis y, sobre todo, la liberación de hormonas tiroideas. Se administra por vía oral, en forma de solución saturada de yoduro potásico (Lugol) como preparación a la cirugía tiroidea. La dosis es de 3-6 gotas tres veces al día durante 7-10 días antes de la intervención. También está indicado en forma intravenosa (yoduro sódico o cualquier contraste yodado usado en radiología) como tratamiento en la crisis tirotóxica (tormenta tiroidea). Sus efectos adversos son sabor metálico y aumento de las secreciones salival y bronquial.

El yoduro potásico, a dosis de 100 o 200 mg/día, está indicado en la profilaxis del déficit de yodo, cuando la dieta y el consumo de sal yodada no aportan suficiente cantidad de yodo para cubrir las necesidades diarias, especialmente en la infancia, el embarazo y la lactancia. Como se ha dicho, el yodo forma parte de la molécula de las hormonas tiroideas y un déficit de yodo en el embarazo o en la infancia puede dar lugar a alteraciones neurológicas, más o menos graves, en el embrión, el feto o el niño.

YODO RADIOACTIVO

Supone un tratamiento definitivo, de coste relativamente bajo y de suficiente seguridad. Las células tiroideas acumulan en su interior el radiofármaco siendo destruidas por las radiaciones ionizantes con escasa afectación en el tejido circundante. Está indicado en los casos de recaída tras uno o dos ciclos de antitiroideos en la enfermedad de Graves y como tratamiento del adenoma tóxico, el bocio multinodular con hipertiroidismo y gran parte de los casos de cáncer tiroideo. En la mayoría de los tratamientos se produce hipotiroidismo irreversible que obliga a terapia sustitutiva con hormonas tiroideas de por vida. Requiere de personal entrenado e instalaciones especiales para el manejo de material radiactivo.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- La L-tiroxina es el único preparado de hormona tiroidea disponible en España. Se usa en todos los tipos de hipotiroidismo (también en el bocio y en cáncer de tiroides) en forma de comprimidos tomados una vez al día.
- La dosis debe aumentarse de forma gradual hasta conseguir normalizar la TSH.
- Reacciones adversas: nerviosismo, palpitaciones, sudoración y adelgazamiento excesivo, fiebre, taquicardia, isquemia coronaria aguda, insuficiencia cardíaca, etcétera.
- En pacientes diabéticos puede ser necesario aumentar la dosis de insulina o de antidiabéticos orales.
- En ningún caso deben emplearse hormonas tiroideas como tratamiento adelgazante.

- La T_4 debe emplearse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares.
- El tratamiento de sustitución con dosis plenas se debe iniciar lo antes posible en el hipotiroidismo neonatal.
- Las tionamidas se usan en el hipertiroidismo, ya que inhiben la formación de hormonas tiroideas.
- No existen preparados por vía parenteral.
- Las tionamidas atraviesan la placenta y se concentran en la leche materna, por lo que han de usarse con extrema precaución en mujeres embarazadas y se desaconseja la lactancia natural.
- El efecto adverso más grave es la agranulocitosis.
- El yoduro potásico se usa para la profilaxis de los trastornos por déficit de yodo, especialmente en niños, y en mujeres embarazadas o lactando.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Clark SM, Saade GR, Snodgrass WR, Hankins GD. Pharmacokinetics and pharmacotherapy of thionamides in pregnancy. *Ther Drug Monit.* 2006;28:477-83.
Escobar HF, Botella JI, Escobar F, Morreale G. Treatment of

hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4946-54.
Mosquera JM, Galdós P. *Farmacología para Enfermería.* 4.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2005.
Pemberton HN, Franklyn JA, Kilby MD. Thyroid hormones and fetal brain development. *Minerva Ginecol.* 2005;57:367-78.



CASOS CLÍNICOS

91. Paciente de 80 años con sospecha de demencia senil por presentar un cuadro de instauración progresiva de bradipiquia, bradilalia, astenia y somnolencia. Las pruebas de función tiroidea arrojan los siguientes valores: T_4 libre: 0,13 ng/dl (normal 0,6-1,7); T_3 : 0,8 ng/ml (normal 0,8-1,6) y TSH: 48 U/ml (normal 0,5-4,5). Con el diagnóstico de hipotiroidismo primario, ¿cuál sería el tratamiento de elección?
92. En el caso anterior, ¿cuál es la mejor forma de administrar el fármaco?
93. Si el paciente del caso clínico expuesto de forma accidental tomara más dosis de la prescrita, ¿qué efectos adversos podrían aparecer?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

211. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta en relación con el tratamiento del hipertiroidismo?
 - a) En ciertos casos se puede utilizar yodo radiactivo.
 - b) Con las tionamidas existe el riesgo de agranulocitosis.
 - c) En las tiroiditis subagudas generalmente se comienza tratando con metimazol.
 - d) El propiltiouracilo tiene una vida media inferior que el carbimazol.
 - e) Uno de los inconvenientes del Lugol es su mal sabor.
212. Respecto a la levotiroxina (T_4), señalar la respuesta correcta:
 - a) Se sintetiza en los tejidos periféricos a partir de la T_3 .
 - b) No se puede emplear por vía intravenosa.
 - c) Está contraindicada en el tratamiento de niños y embarazadas.
 - d) Su dosificación se realiza individualmente, midiendo niveles de TSH.
 - e) La sobredosificación suele producir estreñimiento.

213. Señale la afirmación verdadera:

- a) Las hormonas tiroideas participan en el metabolismo energético.
- b) Las hormonas tiroideas contienen yodo en su molécula.
- c) La hipófisis participa en la regulación del funcionamiento del tiroides.
- d) Se pueden producir trastornos tanto por exceso como por defecto de hormonas tiroideas.
- e) Todas las anteriores son ciertas.

214. Señala la afirmación verdadera sobre el tratamiento del hipotiroidismo:

- a) En ancianos se debe iniciar el tratamiento con levotiroxina a altas dosis.
- b) La formulación existente en el mercado español es levotiroxina (T_4).
- c) La hormona tiroidea se administra generalmente en forma intramuscular.
- d) Son preferibles las preparaciones de tiroides desecado que los preparados de levotiroxina sintética
- e) Son ciertas todas las respuestas anteriores.

215. Señale en qué situación no estaría indicado el uso de hormona tiroidea:

- a) En el hipotiroidismo del anciano.
- b) En ciertos casos de hipertiroidismo, asociados a antitiroideos.
- c) En la obesidad, como adyuvante a la dieta.
- d) En el cáncer de tiroides.
- e) En algunos tipos de bocio.

216. ¿Cuál de las siguientes acciones no es propia de las hormonas tiroideas?

- a) Potenciar el efecto de los simpaticomiméticos.
- b) Estimular el crecimiento.
- c) Favorecer la maduración del sistema nervioso.
- d) Disminuir el gasto cardíaco.
- e) Evitar el retraso en el crecimiento óseo.

FARMACOLOGÍA DEL PÁNCREAS ENDOCRINO

C. Lamas Oliveira, E. Martín Montañez y F. Botella Romero

OBJETIVOS

- Conocer los tipos de insulina y sus diferentes formas y dispositivos de administración.
- Comprender la relación entre la farmacocinética y las diferentes pautas de insulino terapia.
- Saber identificar y tratar una hipoglucemia.
- Conocer los mecanismos de acción, así como las indicaciones y contraindicaciones de los antidiabéticos orales disponibles.
- Comprender las estrechas relaciones entre el tratamiento dietético y el farmacológico.
- Adquirir recursos para minimizar los efectos secundarios de algunos antidiabéticos orales.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus se caracteriza por presentar hiperglucemia asociada con lesiones a largo plazo en diversos órganos, particularmente ojos, riñón, nervios, vasos sanguíneos y corazón. La gran mayoría de los casos pueden incluirse en dos tipos: *a*) diabetes mellitus tipo 1 (DM1) con una deficiencia absoluta en la secreción de insulina por destrucción autoinmune de las células β -pancreáticas, y *b*) la mucho más prevalente, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), cuya causa es una combinación de resistencia a la acción de la insulina, generalmente asociada a obesidad, y una inadecuada respuesta secretora compensatoria por parte de las células.

La aparición de complicaciones crónicas puede prevenirse, al menos en parte, manteniendo la glucemia lo más cerca posible de la normalidad. Conseguir valores de glucemia óptimos requiere un programa de entrenamiento por parte del paciente en el autocontrol de su enfermedad, basado en determinaciones frecuentes de glucemia capilar, consejo nutricional, práctica regular de ejercicio, instrucción para prevenir y tratar las hipoglucemias y evaluación periódica de los resultados obtenidos. El tratamiento apropiado con antidiabéticos orales o insulina se determinará en función de sus antecedentes, sus controles de glucemia y su estilo de vida (intervenciones dietéticas y fomento de la actividad física).

El embarazo contraindica formalmente el uso de todos los grupos de antidiabéticos orales, de modo que la diabetes durante el embarazo debe manejarse mediante dieta, ejercicio y, si es necesario, insulina.

CLASIFICACIÓN

Hormonas gastroenteropancreáticas

Insulina y análogos, glucagón, análogos de GLP-1.

Antidiabéticos orales

Sulfonilureas, glinidas, biguanidas, inhibidores de la α -glucosidasa, tiazolidindionas.

HORMONAS PANCREÁTICAS

Insulina

Mecanismo de acción. Es la hormona clave de todo el metabolismo intermediario. Se une a un receptor de la pared celular estimulando la captación y oxidación de glucosa, la síntesis de glucógeno, de ácidos grasos y de proteínas e inhibiendo su catabolismo.

Acciones farmacológicas. Disminución de la glucemia, aumento de las reservas de glucógeno, inhibición de la producción de cuerpos cetónicos, síntesis de triglicéridos y anabolismo proteico. También tiene efectos sobre el metabolismo hidrosalino, reteniendo agua y sodio.

Farmacocinética. Al tratarse de una proteína, la insulina no es activa cuando se administra por vía oral. Su administración será, por lo tanto, por vía parenteral en todos los casos: subcutánea (lo más frecuente), intravenosa y, ocasionalmente, intramuscular. Sólo la insulina rápida puede administrarse por vía intravenosa. También van a ser comercializados en un futuro cercano dispositivos para su administración por vía inhalada. Una vez en el torrente circulatorio se distribuye únicamente por el espacio extracelular, se une a proteínas plasmáticas y se metaboliza principalmente en el hígado, aunque también en menor medida en páncreas, riñón y placenta. La duración de su acción es de pocos minutos cuando se administra por vía intravenosa. Administrada por vía subcutánea tiene tiempos de acción muy variados según el tipo de insulina utilizado. Para la insulina rápida hay diferencias regionales en la absorción, que es más rápida en el abdomen, seguido del brazo, el muslo y la nalga. La actividad muscular del miembro en que se ha inyectado insulina también acelera la absorción.

Tipos de insulina

Actualmente disponemos tanto de insulina humana biosintética, cuya cadena de aminoácidos es idéntica a la sintetizada en el páncreas, como de análogos de insuli-

na, en los que la estructura química ha sido modificada para conseguir algún beneficio farmacocinético. En ambos tipos de insulina se puede conseguir una acción farmacológica más lenta mediante la adición de otras sustancias (protamina). Disponemos, por tanto, de una amplia oferta de insulinas (tabla 37-1).

Insulina rápida. También llamada regular, normal, cristalina o soluble, es la insulina humana idéntica a la que produce el páncreas, obtenida mediante ingeniería genética. Su acción farmacológica comienza a los 30 min de su administración, alcanza su máxima acción alrededor de las 2 h y deja de actuar tras 6-8 h.

Insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) o de acción intermedia o retardada. Se trata de insulina humana a la que se añade protamina para prolongar el tiempo de absorción. Su acción farmacológica comienza 2-3 h después de su administración, alcanza su máxima acción alrededor de las 5-6 h y deja de actuar tras 12-18 h. Los análogos de insulina lispro y aspart también han sido sometidos a esta modificación, dando lugar a las insulinas NPL (*Neutral Protamine Lispro*) y NPA (*Neutral Protamine Aspart*), para poder hacer mezclas con lispro y aspart, respectivamente.

Insulina lispro. Es un análogo de acción ultrarrápida; en ella se altera el orden de la secuencia de aminoácidos de la humana (prolina-lisina); esto impide la formación de agregados de insulina en solución y en el tejido graso subcutáneo, consiguiendo una mayor velocidad de absorción. Su inicio de acción se produce a los 10-15 min de su administración, alcanza la máxima acción a los 30-60 min y deja de actuar en 3-4 h. Este perfil farmacocinético es más similar a la liberación de insulina desencadenada por la ingesta desde el páncreas sano. Muchos pacientes la encuentran más cómoda que la insulina rápida porque permite una mayor flexibilidad en el horario de comidas y en la cantidad de hidratos de carbono y porque se puede administrar inmediatamente antes de comer, sin esperar.

Insulina aspart. Se trata de otro análogo ultrarrápido de la insulina humana, con una modificación diferente de la

TABLA 37-1. Farmacocinética de los tipos de insulina

Tipos de insulina	Inicio de acción	Pico máximo	Final de acción
Análogos rápidos (aspart, lispro)	10-15 min	30-90 min	5 h
Rápidas	30-60 min	2-4 h	5-8 h
Intermedias (isófanas, NPH)	2-4 h	4-8 h	10-16 h
Mezclas	30-60 min	Doble	10-16 h
Mezcla de análogos rápidos + insulina intermedia	10-15 min	Doble	10-16 h
Análogos prolongados (glargina, detemir)	2 h	Sin pico	24-26 h 16-20 h

cadena peptídica. Sus tiempos de acción son similares a los de la insulina lispro.

Insulina glulisina. Se trata de otro análogo ultrarrápido de la insulina humana, con una modificación diferente de la cadena peptídica. Sus tiempos de acción son similares a los de la insulina lispro.

Insulina glargina. Es un análogo ultralento de insulina, su elevado punto isoeléctrico hace que precipite en el pH neutro del tejido subcutáneo y que se vaya liberando lentamente a la circulación. Su acción es prácticamente constante, sin picos de máxima acción, a lo largo de 20-24 h, por lo que en la mayor parte de los pacientes puede administrarse una sola vez al día, asociada o no a insulina de acción rápida o ultrarrápida en las comidas.

Insulina detemir. Es otro análogo ultralento, con un mecanismo diferente de retardo de su acción (unión de un ácido graso al aminoácido 29 de la cadena B, se une de forma reversible a la albúmina circulante y se va liberando de forma gradual). Sus tiempos de acción son similares a los de la insulina glargina.

Mezclas prefijadas. Combinación de insulina rápida o análogo ultrarrápido con su correspondiente insulina retardada con protamina (NPH, NPL o NPA). Aunque hasta hace poco se comercializaban combinaciones en distintas proporciones, hoy la oferta ha quedado reducida a las más utilizadas (25/75 o 30/70, el primer número refleja siempre el porcentaje de insulina rápida o ultrarrápida). No existen mezclas a partir de insulinas ultralentas (glargina y detemir).

La mayor parte de estas insulinas se comercializan en viales, para su administración mediante jeringuillas «de insulina» (subcutáneas) y en jeringuillas precargadas desechables o «bolígrafos», que son más cómodos para que el paciente los lleve consigo en su vida cotidiana y disminuyen la probabilidad de error (fig. 37-1). También existen bombas de infusión continua de insulina (fig. 37-2), en las que la insulina se coloca en un cartucho recargable, y va saliendo por un catéter subcutáneo fijado a la piel, a distintos ritmos de infusión a lo largo del día. Permiten una gran flexibilidad en el estilo de vida del paciente, pero precisan de pacientes muy responsables y bien entrenados en el manejo de la bomba, ya que tienen que saber cargar la insulina, cambiar el catéter (cada 3 días aproximadamente), programar la dosis de insulina y hacer modificaciones según la ingesta de carbohidratos, el ejercicio y la glucemia, hacer controles de glucemia capilar e interpretarlos y resolver los problemas más frecuentes.

Efectos adversos. La *hipoglucemia* es la reacción adversa que con más frecuencia puede presentar un paciente diabético, en general como resultado de la interacción entre la cantidad de carbohidratos ingeridos, el ejercicio físico realizado y la dosis de insulina administrada. Una correcta distribución de los hidratos de carbono a lo largo del día ayuda a prevenirla. Se manifiesta como ma-

FIGURA 37-1. Dispositivos (bolígrafos) para la inyección de insulina.



FIGURA 37-2. Bomba de infusión continua de insulina y aspecto del catéter una vez colocado.



reo, confusión, visión borrosa, taquicardia, sudoración, hambre o dolor epigástrico, temblor, y puede llegar a causar pérdida de conciencia en los casos más graves. Se trata mediante carbohidratos de absorción rápida y corri-

giendo la disfunción que la originó. Los líquidos azucarados son de elección, puesto que aumentan muy rápidamente la glucemia; en su defecto se ingiere azúcar (sacarina), caramelos (con azúcar, evidentemente), o glucosa, seguidos de algún alimento con carbohidratos de absorción más lenta (pan, galletas) para evitar que la hipoglucemia se repita poco tiempo después, al metabolizarse el azúcar. Si el paciente está inconsciente debe administrarse 1 mg de glucagón por vía intramuscular o subcutánea o, en el medio hospitalario, glucosa hipertónica por vía intravenosa, hasta que el paciente recupere la conciencia y pueda comer.

Las *reacciones de hipersensibilidad, lipodistrofia y resistencia a la insulina* eran más frecuentes con las insulinas antiguas de origen animal. Actualmente son rarísimas. En casos de alergia grave a la insulina se requiere tratamiento inmediato mediante cambio de insulina y/o desensibilización.

Interacciones farmacológicas. Las necesidades de insulina se ven modificadas por múltiples factores, disminuyendo los requerimientos tras la ingestión de alcohol y, en menor medida, por la toma de bloqueadores beta o ácido acetilsalicílico y aumentando por el tratamiento concomitante con corticoides, hormona tiroidea, diuréticos, anticonceptivos orales o ciclosporina A.

Aplicaciones terapéuticas. En todos los casos de DM1 y en aquellos de DM2 en los que no se ha conseguido un control adecuado con dieta, ejercicio y antidiabéticos orales o que presentan una descompensación aguda por enfermedad intercurrente.

Cuidados de enfermería. La insulina se comercializa en solución (insulina rápida y análogos), que tiene un aspecto transparente, y en suspensión (NPH, NPL, NPA y sus mezclas), con aspecto turbio, blanquecino. En el caso de estas últimas es preciso homogeneizarlas mediante movimientos suaves antes de extraer la dosis. Debe conservarse en frío (entre 2 y 8 °C) evitando su congelación, pero sacándola del frigorífico media hora antes de la inyección, ya que en frío resulta más dolorosa y se absorbe peor. Los cartuchos y jeringas precargadas en uso pueden conservarse fuera del frigorífico, evitando la exposición directa a la luz solar o a fuentes de calor, durante 4 semanas.

La insulina de acción rápida puede administrarse por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa, bien en forma de bolo, en cuyo caso el efecto biológico no dura más de 20 min; o, preferiblemente, con bomba de infusión continua, mezclada en soluciones salinas, glucosadas o preparados de nutrición parenteral. En estos casos, una pequeña cantidad de insulina (2% aproximadamente) queda adsorbida por las paredes del recipiente y del sistema de infusión. El resto de las insulinas debe administrarse por vía subcutánea; en nalgas, muslos, brazos o abdomen, alternando todo lo posible el lugar de inyección para evitar la aparición de lipodistrofia, y teniendo la precaución de que no se haya penetrado en un vaso sanguí-

neo. No debe realizarse masaje tras la inyección. Los análogos ultrarrápidos y sus mezclas pueden inyectarse inmediatamente antes de las comidas, o incluso después, lo que permite comprobar la ingesta real del paciente y evitar hipoglucemias en pacientes con poco apetito o con mala tolerancia oral. La insulina rápida humana y sus mezclas deben administrarse 20 o 30 min antes, y los análogos ultralentos pueden administrarse en cualquier momento del día, sin relación con las comidas. La dosis debe individualizarse en cada paciente y oscila entre 0,10 y 1 U/kg/día aunque en ocasiones se supera ampliamente esta cifra. La pauta de administración suele ser de 3 o 4 inyecciones diarias en la DM1 y entre 1 y 4 en la DM2, dependiendo de si se combina o no con antidiabéticos orales, del tipo de insulina elegida y del control glucémico obtenido.

En ocasiones mezclamos, en una misma jeringa, cierta cantidad de insulina de acción rápida con insulina retardada, normalmente NPH. En ese caso hemos de extraer en primer lugar la insulina rápida, para evitar que penetren sustancias retardantes en el vial de la solución, lo que alteraría su farmacocinética.

Glucagón

Es una hormona producida en el páncreas, cuyas acciones metabólicas son prácticamente antagónicas a las de la insulina. Su acción farmacológica es la de aumentar el nivel de glucemia plasmática, principalmente mediante el estímulo de la glucogenólisis.

Está indicado en el *tratamiento de las hipoglucemias secundarias* al tratamiento de la diabetes cuando el nivel de conciencia del paciente no permite la deglución. Se presenta en ampollas de 1 mg, con la jeringuilla y el líquido de disolución, y con unas instrucciones sencillas y claras, de forma que cualquier persona entrenada, no profesional, pueda administrarlo. Se recomienda su inyección intramuscular, aunque también es efectivo por vía subcutánea.

Análogos de GLP-1

Han sido recientemente aprobados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 al menos dos análogos del péptido intestinal GLP-1 (péptido similar al glucagón o *glucagon-like peptide* tipo 1), exenatide y liraglutide, que se administran por vía subcutánea, dos veces al día. Este péptido, y sus análogos, estimulan la producción de insulina en respuesta a la ingesta de alimentos, por lo que precisan una adecuada reserva pancreática de insulina.

ANTIDIABÉTICOS ORALES

Sulfonilureas

Mecanismo de acción. Estimulan la secreción de insulina por parte de la célula beta pancreática, por lo que están indicadas en el tratamiento de la DM2 cuando se pre-

supone una suficiente capacidad de producción y secreción de insulina por parte del páncreas. No tienen ningún papel en la DM1, y tampoco en la diabetes secundaria a enfermedades pancreáticas.

Farmacocinética. Se administran por vía oral en comprimidos en una, dos o tres tomas diarias, antes de las comidas, y no plantean dificultades especiales de conservación. Circulan en plasma unidas a proteínas plasmáticas, por lo que pueden desplazar a otros fármacos, aumentando su fracción libre, o ser desplazadas por ellos. Las diferencias entre las distintas sulfonilureas disponibles se refieren fundamentalmente a su dosificación, vida media y vía de eliminación (tabla 37-2). Las más empleadas en España son la glibenclamida, la glimepirida y la gliclacida. La glimepirida y la gliclacida de liberación modificada permiten su administración en una única toma diaria, lo que puede mejorar el cumplimiento terapéutico. La gliquidona se elimina en un 95% por metabolismo hepático, por lo que es la sulfonilurea de elección en la insuficiencia renal.

Efectos adversos. El principal es la *hipoglucemia*, que se deriva de su mecanismo de acción, ya que la insulina liberada puede resultar excesiva para la glucosa disponible en determinados momentos. Su aparición se precipita por disminución de la ingesta, dietas pobres en hidratos de carbono, vómitos, ingesta de alcohol, insuficiencia renal (que aumenta el tiempo de acción de cada dosis) y por interacciones farmacológicas que aumenten los niveles circulantes de fármaco libre. Para prevenirla es imprescindible que los pacientes reciban instrucciones acerca de un adecuado reparto de hidratos de carbono a lo largo del día. Dados sus largos tiempos de acción, la hipoglucemia puede ser prolongada o reaparecer en las horas siguientes una vez corregida, por lo que los pacientes afectados precisan vigilancia durante al menos 24 h y, en muchos casos, ingreso hospitalario.

Otro efecto adverso, es el *aumento de peso*. La mejoría del control metabólico en la diabetes mellitus suele ir acompañada de aumento de peso, independientemente

del tratamiento utilizado, ya que la pérdida de peso es una manifestación clínica característica de la hiperglucemia. Sin embargo, este aumento ponderal es superior con insulina, sulfonilureas y tiazolidindionas, y algo menor con otros grupos farmacológicos.

Otros efectos adversos de menor importancia son *molestias gastrointestinales* y, más raramente, *reacciones cutáneas* o *hematológicas*.

Interacciones farmacológicas. Algunos fármacos (fenilbutazona, fluconazol, miconazol, antihistamínicos H₂, anticoagulantes orales) y el alcohol pueden aumentar la acción de las sulfonilureas al disminuir su metabolismo. Otros (fenitoína, rifampicina) reducen sus efectos por inducción de las enzimas hepáticas responsables de su metabolismo. Cuando se inicia un tratamiento con sulfonilureas debe reajustarse la dosis de los anticoagulantes dicumarínicos, ya que pueden aumentar su efecto.

Aplicaciones terapéuticas. Son fármacos de primera línea en el tratamiento de la DM2, bien en monoterapia, bien asociadas a metformina, tiazolidindionas o inhibidores de las α -glucosidasas. También pueden emplearse en combinación con una dosis diaria de insulina, preferentemente de administración nocturna.

Biguanidas: metformina

Mecanismo de acción. Actúan disminuyendo la resistencia a la insulina por mecanismos desconocidos. Favorecen, por lo tanto, la acción de la insulina, sea de producción endógena o administrada por vía exógena. Su principal tejido diana es el parénquima hepático, donde disminuyen la producción de glucosa al disminuir la neoglucogénesis y la glucogenólisis. En menor medida favorece la captación de glucosa desde el torrente circulatorio por parte de los miocitos del músculo esquelético. Son, junto a las sulfonilureas, los antidiabéticos orales más potentes.

Farmacocinética. La metformina es el principal fármaco del grupo. Se administra exclusivamente por vía oral,

TABLA 37-2. Características farmacocinéticas de las distintas sulfonilureas

Fármaco	Dosis diaria (mg)	Eliminación renal (%)	Duración del efecto (h)
Glibenclamida	2,5-20	50	12-24
Glipicida	2,5-20	60-70	10-16
Gliclacida	40-240	60-70	12-16
Gliclacida de liberación modificada	30-120	60-70	24
Gliquidona	15-120	5	12
Glisentida	2,5-20	60	6-12
Glimepirida	1- 6	50	20-24

con dosis que oscilan entre 850 y 2.550 mg/día, administrados en una, dos o tres dosis. Pueden transcurrir varias semanas hasta alcanzar su máximo efecto farmacológico. Circula de forma libre, no unida a proteínas, con una vida media de 2-5 h y se elimina por el riñón.

Efectos adversos. La *intolerancia gastrointestinal* constituye una de las principales limitaciones al uso de este fármaco, ya que produce anorexia, sabor metálico, náuseas, flatulencia, dolor abdominal y aumento del tránsito intestinal o diarrea. Este problema puede minimizarse comenzando el tratamiento con dosis bajas y aumentando lentamente, pero un 5-10% de los pacientes no tolera ni siquiera dosis mínimas del fármaco. La anorexia, que resulta un aspecto positivo de este fármaco en el tratamiento de los diabéticos obesos, puede suponer un problema para otros pacientes. Por sí sola, la metformina no produce hipoglucemia.

El efecto adverso más grave, aunque muy poco frecuente, es la *acidosis láctica*, con una mortalidad cercana al 50%. Aparece casi exclusivamente en pacientes que, además de la diabetes, tienen otras enfermedades, como insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, *shock* circulatorio o infecciones graves.

Interacciones farmacológicas. La intoxicación por alcohol puede desencadenar acidosis láctica en pacientes tratados con metformina, sobre todo si están desnutridos.

Aplicaciones terapéuticas. La metformina es el antidiabético oral de primera elección en el *tratamiento de pacientes con DM2 y obesidad*, ya que parece tener un efecto anorexígeno, contribuyendo a la disminución de peso, y también es eficaz en diabéticos tipo 2 no obesos. Está indicado en la DM2 cuando las modificaciones en el estilo de vida no consiguen un buen control metabólico. También resulta muy útil en asociación con otros antidiabéticos orales (sulfonilureas, glinidas o tiazolidindionas) o con insulina: en este caso puede reducir notablemente las necesidades de insulina.

La insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca e insuficiencia respiratoria y cualquier enfermedad aguda grave intercurrente contraindican su uso por el mayor riesgo de acidosis láctica en estos pacientes. También existe riesgo de acidosis láctica y se debe, por tanto, suspender la metformina durante las intervenciones quirúrgicas y las pruebas diagnósticas con contrastes yodados, pudiendo reintroducirla 48 h después si la función renal es normal.

La metformina también puede utilizarse en el *síndrome de anovulación crónica* o *síndrome de ovario poliquístico*, en cuya patogenia desempeña un importante papel la resistencia a la insulina.

Meglitinidas: repaglinida y nateglinida

Mecanismo de acción. Su mecanismo de acción es similar al de las sulfonilureas, ya que también estimulan la

liberación de insulina por parte de las células beta pancreáticas, aunque su punto de unión al receptor de membrana sobre el que actúan es diferente. La principal diferencia con las sulfonilureas la marca su corto período de acción, que le permite una liberación de insulina exclusivamente posprandial cuando se administra con las comidas, simulando mejor el patrón de liberación de insulina del páncreas sano.

Farmacocinética. La repaglinida se comercializa en comprimidos de 0,5, 1 y 2 mg y la nateglinida en comprimidos de 60, 120 y 180 mg, ambas para su administración por vía oral. Las dosis oscilan entre 0,5 y 16 mg/día para repaglinida y 60-540 mg/día para nateglinida, repartidas en tres dosis, coincidiendo con las comidas principales. Son rápidamente metabolizadas en el hígado, y el 90% se excreta en la bilis, por lo que deben evitarse en la insuficiencia hepática.

Efectos adversos. Son fármacos muy bien tolerados, sus efectos secundarios más frecuentes son *cefaleas* y *mareos leves*. Su corta vida media hace que las *hipoglucemias* sean excepcionales.

Interacciones farmacológicas. La administración concomitante de gemfibrocilo interfiere con el metabolismo de la repaglinida, alargando notablemente su vida media y pudiendo dar lugar a hipoglucemia grave.

Aplicaciones terapéuticas. La repaglinida y la nateglinida son eficaces para corregir la hiperglucemia posprandial que caracteriza las fases precoces de la DM2. También resultan eficaces en combinación con otros antidiabéticos orales, en especial con metformina. Se deben administrar con las comidas principales del día, a dosis crecientes cuando no se consigue normalizar las glucemias posprandiales. Permiten horarios de comidas más flexibles e incluso omitir alguna dosis si el paciente, por el motivo que sea, no va a comer.

Tiazolidindionas

Mecanismo de acción. Ejercen su efecto a través de la activación de receptores intranucleares específicos denominados receptores activados por proliferación de peroxisomas (PPAR), que participan en el metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono, regulando la expresión de genes. Disminuyen la resistencia a la insulina, sobre todo en los tejidos periféricos, favoreciendo la captación de glucosa estimulada por insulina en el músculo esquelético y el tejido adiposo y la lipólisis, cuyo resultado es la disminución de ácidos grasos libres circulantes y su depósito en el tejido adiposo subcutáneo en forma de triglicéridos. Su efecto sobre el hígado es menor que el de la metformina.

Farmacocinética. Se administran por vía oral y se absorben con facilidad. La rosiglitazona tiene una semivida plasmática de 3-4 h, y la pioglitazona de 16-24 h, y se metabolizan en el hígado. Su eliminación tiene lugar en la bilis (1/3) y en la orina (2/3). Las dosis recomenda-

das son 4-8 mg/día para la rosiglitazona y 30-45 mg/día para la pioglitazona, ambas en una única dosis al día. Dado que su mecanismo de acción implica la expresión de genes, necesitan varias semanas para demostrar su efectividad, y hasta 6 meses para alcanzar su efecto máximo.

Efectos adversos. El más temido es la *hepatotoxicidad*, y de hecho el primer fármaco del grupo, la troglitazona, fue retirado del mercado tras varios casos de hepatitis fulminantes. La pioglitazona y la rosiglitazona son más seguras y no se han descrito casos de hepatotoxicidad grave con ellas, sólo aumentos moderados de las transaminasas, que revierten tras la retirada del fármaco. Además, favorecen la *retención de sodio y agua*, por lo que algunos pacientes presentan edemas, anemia dilucional o, en pacientes acianos o con cardiopatías, episodios de insuficiencia cardíaca. El *aumento de peso* que se observa con este tratamiento se atribuye en parte a esta retención hídrica, y en parte a mejoría del control glucémico y estimulación de la adipogénesis.

Aplicaciones terapéuticas. En *pacientes diabéticos obesos* que no toleran la metformina, ya que esta última es más efectiva y mucho más barata. También como fármaco a asociar a sulfonilureas o metformina cuando la monoterapia no es suficiente. Además, mejoran discretamente el perfil lipídico, disminuyendo las concentraciones de triglicéridos y aumentando las de colesterol HDL.

INHIBIDORES DE LA α -GLUCOSIDASA: ACARBOSA Y MIGLITOL

Mecanismo de acción. Actúan localmente en la luz intestinal, bloqueando las enzimas del borde en cepillo

del enterocito que hidrolizan los oligosacáridos a disacáridos y monosacáridos, que posteriormente son absorbidos. El efecto es un retraso en la absorción de carbohidratos disminuyendo la glucemia posprandial. Son poco efectivos en el control de la glucemia basal.

Efectos adversos. Los principales efectos secundarios se producen a *nivel gastrointestinal* (dolor o distensión abdominal, plenitud gástrica, flatulencia, meteorismo y diarrea), son dependientes de la dosis, en general son transitorios y pueden ser disminuidos en gran manera si se introducen de un modo gradual, empezando por una dosis pequeña (50 mg/día) que se va aumentando cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar los 300 mg/24 h, repartiendo los comprimidos entre las comidas principales que contengan carbohidratos. Otros efectos adversos son raros, ya que estos fármacos actúan localmente en la luz intestinal y, además, la acarbosa apenas pasa a la circulación sanguínea y el miglitol se absorbe, pero se excreta fácilmente y sin modificar por el riñón.

Durante el tratamiento con inhibidores de las α -glucosidasas hay que tener en cuenta que, si se produce una hipoglucemia inducida por insulina o sulfonilureas, la sacarosa, que es un disacárido, no consigue un efecto rápido de recuperación de la glucemia, por lo que hemos de recurrir a cualquier alimento rico en monosacáridos: zumos de frutas o tabletas de glucosa.

Aplicaciones terapéuticas. Son útiles en pacientes con DM2 de corta evolución, que presentan hiperglucemia posprandial con glucemias basales aceptables, o bien en diabetes más avanzadas en combinación con sulfonilureas o metformina.

También se pueden emplear para disminuir la aparición de hipoglucemias posprandiales en pacientes gastrectomizados.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Conseguir valores de glucemia óptimos requiere un programa de entrenamiento por parte del paciente en el autocontrol de su enfermedad, basado en determinaciones frecuentes de glucemia capilar, consejo nutricional, práctica regular de ejercicio, régimen de insulina o antidiabéticos orales adaptado a su estilo de vida, instrucción para prevenir y tratar las hipoglucemias y las posibles complicaciones.
- Existen distintos tipos de insulina, cada uno con su perfil de acción, así como mezclas en proporciones fijas de distintos tipos, y distintos dispositivos de inyección, todos ellos de muy fácil utilización. Los pacientes deben ser instruidos en su manejo y en la técnica de inyección subcutánea de insulina.
- La hipoglucemia es el resultado de la disfunción entre la cantidad de carbohidratos ingeridos, el ejercicio físico realizado y la dosis de insulina administrada. Se trata con líquidos azucarados y, si el paciente está inconsciente, debe administrarse 1 mg subcutáneo o intramuscular de glucagón, seguido de carbohidratos de absorción rápida cuando el paciente se recupere o glucosa hipertónica por vía intravenosa si podemos canalizar una vía intravenosa.
- El mecanismo de acción de las sulfonilureas es estimular la secreción de insulina.
- La hipoglucemia por sulfonilureas puede precisar tratamiento hospitalario.

- Las biguanidas son el fármaco de primera elección en el paciente con DM2 y obesidad.
- La acidosis láctica inducida por metformina, que puede llegar a ser mortal, puede ocurrir en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, infecciones graves o alcoholismo.
- Las biguanidas deben suspenderse antes de la cirugía mayor o de técnicas de imagen que impliquen el uso de contraste intravenoso.
- En la hipoglucemia inducida por insulina o por sulfonilureas en un paciente que tome, además, inhibidores de la α -glucosidasa, si administramos agua azucarada (sacarosa: disacárido) no obtendremos efecto rápido de recuperación de la glucemia, por lo que hemos de recurrir a cualquier alimento rico en monosacáridos: zumos de frutas o tabletas de glucosa.
- Las glinidas y los inhibidores de las α -glucosidasas actúan sobre la glucemia posprandial; sulfonilureas, biguanidas y tiazolidindionas lo hacen sobre la glucemia basal. Para un buen control de la glucemia posprandial las glinidas y los inhibidores de las α -glucosidasas deben administrarse inmediatamente antes de cada comida principal.
- La combinación de varios fármacos puede mejorar el control metabólico de la diabetes, generalmente sin aumentar los efectos secundarios. Las combinaciones más utilizadas son las que asocian un fármaco que aumente la liberación de insulina (sulfonilureas o glinidas) con uno que favorezca su acción (metformina o tiazolidindionas).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

American Diabetes Association. Tratamiento de la diabetes mellitus y sus complicaciones. 4.ª ed. Barcelona: Medical Trends SL; 2004.
 Díaz FJ, Delgado E. Diabetes tipo II. Manual para Asistencia Primaria. 1.ª ed. Barcelona: Abbott Científica; 1998.
 Documento 2005 de consenso entre varias sociedades científicas sobre pautas de manejo del paciente diabético tipo 2 en España (Gedaps, SEC, SED). Abordaje del control glucémico. Avances en Diabetología. 2005;21(Supl 1):20-33.

Marañés JP. Avances en Diabetes. Madrid: Grupo Aula Médica; 1997.

Mudaliar S. Intense management of diabetes mellitus: role of glucocorticoid control and antiplatelet agents. J Clin Pharmacol. 2004;44:414-22.

Riddle MC. Glycemic management of type 2 diabetes: an emerging strategy with oral agents, insulins, and combinations. Endocrinol Metab Clin North Am. 2005;34:77-98.

Wagh A, Stone NJ. Treatment of metabolic syndrome. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2004;2:213-28.



CASOS CLÍNICOS

4. Paciente de 20 años diagnosticado de diabetes mellitus tipo 1 de 4 años de evolución. Realiza tratamiento con insulina lispro (8 + 12 + 6 U) e insulina glargina (0 + 0 + 34 U). Después de un buen rato bailando y tras la ingestión de una cantidad indeterminada de alcohol, es encontrado por sus amigos en estado de coma en los servicios de una discoteca. ¿Cuál es el diagnóstico más probable y qué tratamiento se debe administrar?
5. Paciente de 17 años que consulta a su médico de cabecera por astenia intensa en el último mes. En los análisis realizados aparece una glucemia de 203. No refiere otra sintomatología. ¿Cuál debe ser nuestra actitud?
6. Ante un paciente diabético de 54 años en el que no se consiguen cifras adecuadas de control glucémico tras más de 6 meses de tratamiento con una dieta hipocalórica y un programa de actividad física, ¿qué tipo de tratamiento farmacológico sería conveniente? ¿Cuáles son las precauciones que se deben tomar cuando se administra este fármaco?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

217. **El tratamiento con insulina está indicado:**
- a) En todos los casos de diabetes mellitus tipo 2.
 - b) En algunos casos de diabetes mellitus tipo 1.

- c) Muy rara vez en la diabetes mellitus tipo 2.
- d) Siempre en la diabetes mellitus tipo 1.
- e) Ninguna de las anteriores.

218. Las biguanidas están contraindicadas en:

- a) Insuficiencia renal.
- b) Paciente diabético obeso.
- c) Retinopatía diabética proliferativa.
- d) Asociación con sulfonilureas.
- e) El paciente con hipoglucemias frecuentes.

219. Las siguientes afirmaciones acerca de a insulina NPH son ciertas, excepto una, ¿cuál?

- a) Es una insulina de acción intermedia.
- b) Puede combinarse en distintas proporciones con insulina de acción rápida.
- c) Deben agitarse brevemente antes de su uso.
- d) Es la única insulina que puede administrarse por vía intravenosa.
- e) Puede presentarse en forma de cartuchos o jeringas precargadas a 100 U/ml.

220. Uno de los siguientes no es efecto secundario de las sulfonilureas:

- a) Hiperinsulinismo.
- b) Aumento de peso.
- c) Acidosis láctica.
- d) Hipoglucemia.
- e) Molestias gastrointestinales.

221. Una de las siguientes afirmaciones es incorrecta:

- a) La dieta y el ejercicio son importantes en el tratamiento de la diabetes.
- b) La hipoglucemia por sulfonilureas no suele requerir atención hospitalaria.
- c) Las biguanidas son de primera elección en el paciente con diabetes mellitus de tipo 2 obeso.
- d) La insulina precisa refrigeración para su almacenamiento.
- e) Los inhibidores de la α -glucosidasa pueden dificultar el tratamiento de las hipoglucemias.

222. ¿Qué fármacos deben suspenderse antes de la cirugía mayor o técnicas de imagen que impliquen el contraste intravenoso?:

- a) Insulinas.
- b) Sulfonilureas.
- c) Biguanidas.
- d) Acarbosa y miglitol.
- e) Las opciones a) y b) son correctas.

HORMONAS SEXUALES MASCULINAS:

farmacología de la disfunción eréctil

E. Jarrod Dato

OBJETIVOS

- Conocer las aplicaciones y las reacciones adversas de los andrógenos.
- Indicar las principales aplicaciones de los antiandrógenos.
- Citar los fármacos más usados para el tratamiento de la disfunción eréctil, sus reacciones adversas y sus contraindicaciones.

HORMONAS SEXUALES MASCULINAS. ANDRÓGENOS

Los andrógenos (testosterona, dihidrotestosterona [DHT]) son las hormonas sexuales masculinas. Se sintetizan en las células de Leydig del testículo y también en otros órganos, como ovarios, corteza suprarrenal y placenta. El estímulo para la síntesis y liberación proviene de la hormona luteinizante (LH) segregada por la hipófisis; a su vez, la testosterona circulante ejerce una acción negativa sobre la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) hipotalámica y la LH hipofisaria.

En los tejidos dependientes de andrógeno, la testosterona es reducida a DHT (metabolito activo) por la 5- α -reductasa. Existen otros andrógenos naturales con actividad débil, los principales son los precursores androstenediona y deshidroepiandrosterona (suprarrenal).

Se utilizan derivados esterificados por vía intramuscular (propionato, buciclato, enantato y cipionato de testosterona) y sintéticos por vía oral (metiltestosterona, fluoximesterona, mesterolona). En algunos se ha reducido la actividad androgénica manteniendo la actividad anabólica (nandrolona, oximetolona, oxandrolona, estanozolol, testolactona, dromostanolona). El danazol muestra una débil actividad androgénica y carece de actividad estrogénica y gestágena.

Acciones de los andrógenos. La testosterona es primordial para la diferenciación sexual masculina. Su secreción aumenta en la pubertad provocando el *desarrollo completo de los órganos genitales* (espermatogénesis, desarrollo de la próstata y las vesículas seminales, estimulación de la libido y la erección) y la aparición de los *caracteres sexuales secundarios* (disposición del vello en el cuerpo, modificación de la voz, crecimiento óseo, desarrollo muscular, crecimiento y secreción de las glándulas sebáceas). Modifica el patrón de síntesis de enzimas metabolizantes en el hígado, estimula la síntesis de eritropoyetina en el riñón

e incrementa el desarrollo muscular (acción anabolizante).

Efectos adversos. La principal es la virilización. En niños inducen la pubertad y el cierre de las epífisis óseas, deteniendo el crecimiento. En mujeres pueden producir hirsutismo, cambios en la voz, acné, alopecia, desarrollo de la musculatura, disminución del tejido mamario, agrandamiento del clítoris y desarreglos menstruales. Estos efectos tardan en desaparecer después de la interrupción del tratamiento y algunos son irreversibles. El acné y el vello facial pueden ser los primeros signos de sobredosificación. En el varón adulto pueden agrandar la próstata y producir obstrucción uretral, provocar comportamientos agresivos y apnea del sueño. A dosis altas, como las administradas en ciertos cánceres, pueden producir retención de líquidos, alteraciones electrolíticas y edemas. Debe tenerse especial cuidado con los pacientes que presenten síndromes edematosos (insuficiencia cardíaca, hipertensión, cirrosis). Algunos derivados pueden producir alteraciones hepáticas, con o sin ictericia, y pueden causar adenocarcinoma hepático si se administran durante mucho tiempo.

La administración mantenida inhibe la espermatogénesis por reducción de la secreción de las gonadotropinas. En niños y en varones con insuficiencia hepática pueden aparecer signos feminizantes, como ginecomastia por la transformación de los andrógenos en estrógenos. Administrados a embarazadas puede provocar masculinización de fetos femeninos.

Aplicaciones terapéuticas. Como *terapia sustitutiva* en el *hipogonadismo masculino* tanto primario (insuficiencia testicular) como secundario (insuficiencia hipofisaria o hipotalámica), y puede administrarse por vía oral, vía intramuscular en formas de acción prolongada o parches transdérmicos (escrotales o no). Debe tenerse en cuenta que no se producirá espermatogénesis y que si desean tener hijos deberán recurrir a tratamientos temporales de gonadotropina coriónica o perfusión pulsátil de GnRH. En *niños con micropene* se utiliza testosterona tópica en crema. En *anemias* favorecen la eritropoyesis e incrementan los niveles de hemoglobina al estimular la síntesis de eritropoyetina en el riñón; el efecto es menos evidente en anemias aplásicas y en la mielofibrosis; en la anemia de la insuficiencia renal y en los pacientes en hemodiálisis se utiliza eritropoyetina obtenida por métodos de ADN recombinante, pues en estos casos la eficacia de los andrógenos es variable, quizá porque la síntesis de eritropoyetina esté afectada. En el *carcinoma de mama* pueden ser útiles en casos refractarios a otros tratamientos o añadidos al tratamiento, y únicamente en los tumores sin receptores estrogénicos; en el carcinoma de mama masculino los andrógenos están siempre contraindicados. A pesar de su *acción anabolizante*, presentan escasa o nula eficacia anabólica en enfermedades agudas y crónicas; a dosis suprafisiológicas (600 mg/semana de enantanto de testosterona) aumentan la masa y la fuerza muscular en personas sanas, especialmente si practican ejerci-

cio físico (conviene recordar que su uso está prohibido por sus efectos adversos a corto y largo plazo).

Cuidados de enfermería. Informar a las mujeres sobre la posible virilización y que la aparición de acné y vello facial puede ser una señal de sobredosificación. En niños, advertir del riesgo de cierre de las epífisis óseas y la detención del crecimiento. Es muy importante recordar que los andrógenos están *contraindicados* en el carcinoma de mama masculino. Debe ponerse especial énfasis en los graves efectos adversos que se derivan del consumo de andrógenos para incrementar la masa muscular.

ANTIANDRÓGENOS

Actúan bloqueando los receptores androgénicos. Existen antiandrógenos esteroideos (ciproterona, espironolactona) y no esteroideos (flutamida, nilutamida, bicalutamida).

Acciones farmacológicas. Por su acción antagonista reducen el tamaño de los órganos dependientes de andrógeno, en especial de la próstata y de las vesículas seminales. Asociar antiandrógenos con agonistas de GnRH presenta acciones complementarias en el tratamiento del cáncer de próstata: los GnRH impiden la acción provocada por el antagonismo androgénico a nivel hipofisario, y los antiandrógenos impiden la acción de los andrógenos producidos a nivel suprarrenal.

Efectos adversos. En el varón reducen de forma reversible la libido, el volumen eyaculado, inhiben la espermatogénesis y pueden producir ginecomastia. En embarazadas pueden causar feminización en el feto masculino.

Aplicaciones terapéuticas. En el *carcinoma de próstata*, en combinación con agonistas de GnRH para suprimir la hiperactividad compensadora de LH. En la *hipertrofia benigna de próstata* pueden evitar la obstrucción uretral. En la *pubertad precoz*, inhiben el desarrollo de los caracteres sexuales, retrasando el cierre de la epífisis y la aparición de la menstruación. En *estados de virilización de la mujer* (hirsutismo, alopecia, acné y seborrea graves) causados por hiperproducción androgénica en suprarrenales y ovarios. En *estados de hipersexualidad en el varón*, reduciendo la dosis en cuanto sea posible una vez conseguido el resultado deseado.

Inhibidores de la 5- α -reductasa. No son antagonistas androgénicos en sentido estricto, pero inhiben la enzima que produce DHT, suprimiendo la actividad androgénica sin bloquear los receptores. Los *inhibidores de la 5- α -reductasa tipo 2* (finasterida) se utilizan en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata. Reducen el volumen de líquido seminal, sin afectar a los espermatozoides. Producen disminución de la libido y disfunción eréctil en un pequeño grupo de pacientes (5%). Su utilización durante el embarazo afectaría a la próstata y los genitales externos de los fetos varones. Se absorbe bien por vía oral, se excreta por orina y heces, pero no es necesario ajustar

la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Los *inhibidores de la 5- α -reductasa tipo 1* se utilizan en el tratamiento de trastornos dermatológicos dependientes de andrógeno (acné, hirsutismo, alopecia), careciendo de efecto sobre los órganos sexuales.

Cuidados de enfermería. Informar a los varones de que el tratamiento con estos fármacos produce disminución de la libido y puede aparecer ginecomastia.

TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

La disfunción eréctil se define como la incapacidad para conseguir o mantener la suficiente rigidez del pene para llevar a cabo una relación sexual satisfactoria. La duración del problema tiene que ser como mínimo de 3 meses, salvo en aquellos casos secundarios a trauma o posquirúrgicos, o que el varón viva de forma problemática.

La disfunción eréctil afecta a un porcentaje elevado de varones, y su incidencia aumenta con la edad: se estima que el 5-10% de los varones menores de 40 años presentan este problema, alcanzando el 50-75% por encima de los 75 años.

La erección se inicia como consecuencia de estímulos, tanto sensoriales (táctiles, visuales, auditivos) como mentales (imaginación). Uno de los mecanismos que contribuyen a la erección es la vasodilatación y el atrapamiento de sangre en los cuerpos cavernosos. Estos cambios de flujo sanguíneo están mediados por la liberación de óxido nítrico (NO). El NO estimula la enzima guanilato ciclasa, incrementándose la concentración de guanosín monofosfato cíclico (GMPc) que provoca la relajación de las fibras musculares lisas arteriales y trabeculares. La erección se mantendrá en la medida que se mantenga la relajación de la musculatura lisa del pene, produciendo más GMPc (aumentando los niveles de NO) o impidiendo que el GMPc sea degradado por la GMPc-fosfodiesterasa.

Las causas de disfunción eréctil se clasifican en orgánicas, psicógenas y mixtas. Las causas orgánicas son las más comunes (80%) e incluyen patologías vasculares (arteriosclerosis), neurológicas (accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson), hormonales (diabetes), inducidas por fármacos (antidepresivos, antipsicóticos, antihipertensivos) y causas que afectan directamente al pene.

El consumo de cigarrillos multiplica por dos el riesgo de presentar disfunción eréctil. El alcohol, en pequeñas cantidades, puede aumentar la libido y mejorar la erección, pero en grandes cantidades provoca sedación, disminuye la libido y puede causar disfunción eréctil.

El tratamiento de la disfunción eréctil es sintomático (no se mantiene la mejoría al interrumpir el tratamiento), y aplicable independientemente de cuál sea su causa. En la actualidad se intenta utilizar una terapia combinada para aprovechar el sinergismo. Los tratamientos más utilizados son dispositivos de vacío, fármacos intrauretrales, inyecciones intracavernosas (alprostadilo, papaveri-

na) y fármacos administrables por vía oral (inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 [PDE-5], apomorfina sublingual, pentoxifilina, yohimbina y trazadona). Existen otros tratamientos que se encuentran en fase de desarrollo, como los agonistas de los receptores de melanocortina, los activadores selectivos de los canales de K_{ATP} , los inhibidores de la rho-cinasa y el factor de crecimiento del endotelio vascular.

El tratamiento quirúrgico se establece de acuerdo con un estudio etiológico, incluyendo la cirugía vascular y las prótesis de pene.

Inicialmente se suele utilizar un tratamiento poco agresivo que contempla la utilización de fármacos preferiblemente por vía oral. Este tipo de tratamiento restablece la respuesta normal del organismo tras la estimulación sexual, de modo que es necesario que exista deseo y estimulación previa para que haga efecto.

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5)

Se consideran de primera línea porque se administran por vía oral, tienen una efectividad elevada (60-70%) y baja incidencia de efectos secundarios.

Mecanismo de acción. La fosfodiesterasa presenta 11 isoformas; la PDE-5 es la predominante en los cuerpos cavernosos, en los que hidroliza el GMPc. La inhibición de la PDE-5 permite la acumulación de GMPc en la fibra muscular lisa del pene, arterias y cuerpos cavernosos, facilitando su relajación.

Interacciones farmacológicas. Está contraindicado su uso con el tratamiento concomitante con nitritos o fármacos dadores de NO, por la potenciación su efecto hipotensor.

Citrato de sildenafil

Por su demostrada eficacia (68-84%) y seguridad, es el tratamiento farmacológico de elección en el tratamiento de la disfunción eréctil en varones con muy variadas patologías (diabetes, hipertensión, cardiopatías, prostactomía radical). Está desaconsejado su uso en pacientes en los que no sea recomendable la actividad sexual (angina inestable, insuficiencia cardíaca, infarto reciente) y aquellos con alergia o intolerancia al fármaco.

No tiene efectos sobre la libido, no produce erecciones matutinas ni nocturnas, y no altera las cualidades espermáticas, morfología ni movilidad de los espermatozoides.

Se presenta en comprimidos de 25, 50 y 100 mg. La primera dosis es de 50 mg, y si no es efectiva, se repite con 50 mg un día distinto. Si sigue siendo inefectiva, realizar un tercer, cuarto y quinto intento con 100 mg. La dosis máxima es de 100 mg/día. Si la dosis de 50 mg es eficaz, probar con la de 25 mg. Su efecto se inicia a los 30-60 min de su administración, persistiendo la posibilidad de conseguir una erección 4-5 h después. Las comidas ri-

cas en grasa pueden retrasar la acción y se recomienda no tomarlo con alcohol por su efecto vasodilatador.

Efectos adversos. Son dependientes de la dosis y transitorios. Incluyen rubor facial, cefalea, dispepsia, rinitis y trastornos en la visión de los colores. No se ha observado mayor incidencia de infarto agudo de miocardio o angina en ninguno de los estudios realizados.

Vardenafilo

Su eficacia es del 80-85%, observándose mejoras significativas en varones con disfunción eréctil resistentes al tratamiento con inhibidores de la PDE-5, sobre todo en aquellos con lesión neurológica periférica grave (p. ej., prostatectomía radical), con enfermedad vascular grave o con diabetes.

Se presenta en comprimidos de 5, 10 y 20 mg. Se necesitan dosis menores que las utilizadas con sildenafil para obtener los mismos efectos. La dosis de máxima eficacia es la de 10 mg, que se utiliza como dosis inicial. Su efecto empieza en los primeros 25 min tras la toma, aunque en algunos casos ha empezado a actuar a los 15-16 min.

Farmacocinética. Se absorbe rápidamente. La $t_{1/2}$ de eliminación no es dependiente de la dosis y es de 4-5 h, aunque algunos pacientes manifiestan tener efectos en períodos de tiempo más largos. Su metabolismo es hepático por el citocromo P-450 3A4. Se elimina sobre todo por las heces.

Efectos adversos. Son dependientes de la dosis y de intensidad leve a moderada. Las más frecuentes son cefalea, rubor, dispepsia, sudoración y rinitis. También se han descrito episodios de urticaria generalizada.

Interacciones farmacológicas. Los fármacos inhibidores del citocromo P-450 3A4 como cimetidina, eritromicina, ketoconazol o los inhibidores de las proteasas (terapia del VIH) aumentarán las concentraciones y las reacciones adversas del vardenafilo.

Tadalafilo

Se presenta en comprimidos de 10 y 20 mg. La dosis inicial es de 10 mg. El efecto se inicia a los 20-30 min de su administración y se prolonga durante 24-36 h. Si no se produce el efecto deseado, se puede repetir la dosis hasta un máximo de 20 mg/día. La ingesta de alimentos retrasa el inicio de la acción.

Efectos adversos. Son dependientes de la dosis y destacan cefalea, rubor, dispepsia, rinitis y sudoración. Se han descrito casos de mialgia y dolor de espalda, pero se desconoce el mecanismo por el que se producen.

Interacciones farmacológicas. Los inhibidores del citocromo P-450 3A4 como eritromicina, ketoconazol, los inhibidores de las proteasas (terapia del VIH) o el zumo

de pomelo pueden aumentar los efectos y las concentraciones del tadalafilo. Los inductores del citocromo P450 3A4 como la rifampicina pueden disminuir su concentración plasmática.

Apomorfina

Es el fármaco de elección en los casos en los que existen contraindicaciones para la toma de inhibidores de la PDE-5 (varones en tratamiento con nitritos).

Mecanismo de acción. Es un análogo estructural de la dopamina. Sus efectos son consecuencia directa de la acción sobre los receptores dopaminérgicos centrales (subtipo D2). Incrementa la actividad de la óxido nítrico sintasa (NOS), aumentando la producción de NO y activando las neuronas oxitocinérgicas, que serían las responsables de favorecer la relajación del músculo liso, la vasodilatación y la erección del pene.

Farmacocinética. Se administra sublingualmente y se presenta en comprimidos de 2 y 3 mg. La dosis inicial es de 2 mg. El comprimido se disuelve en unos 10 min (si tras 20 min queda algo, puede tragarse). Se absorbe rápidamente y el inicio de la acción se produce en unos 20 min. Si tras dos tomas no hay respuesta o ésta es insuficiente, la dosis puede incrementarse a 3 mg (se puede repetir cada 8 h). Se une muy bien a las proteínas plasmáticas y se distribuye rápidamente. Sufre un gran efecto de primer paso, su metabolismo es hepático y su eliminación, renal. La semivida de eliminación es de aproximadamente 1 h.

Efectos adversos. Náuseas, cefaleas, vértigos, sudoración y somnolencia, que tienden a disminuir con el uso continuado del fármaco. Es muy poco frecuente el síncope vasovagal (0,6%) y éste suele estar precedido por náuseas, vómitos, palidez, sudoración y vértigos. La ingesta simultánea de alcohol puede aumentar la incidencia y el alcance de la hipotensión. Debe utilizarse con precaución en casos de hipertensión no controlada, insuficiencia hepática o renal, y está contraindicada en varones en los que está desaconsejada la actividad sexual (angina inestable, insuficiencia cardíaca grave, infarto reciente) y aquellos con intolerancia o alergia al fármaco.

Interacciones farmacológicas. Tratamiento conjunto con nitratos o antihipertensivos. Por su mecanismo de acción se recomienda no utilizarla con otros agonistas o antagonistas dopaminérgicos de acción central ni con otros fármacos para tratar la disfunción eréctil.

Alprostadilo intracavernoso

Es un tratamiento de segunda línea, indicado cuando los de primera línea han fallado o no pueden aplicarse, y se desea un tratamiento poco invasivo.

En monoterapia su eficacia global es de más del 70%. A pesar de ello, presenta una tasa muy alta de abandonos, posiblemente asociados a la vía de administración.

Existe una versión de alprostadilo intrauretral para administración transdérmica que no está comercializada en España.

Mecanismo de acción. El alprostadilo es una prostaglandina (PGE₁) que activa la adenilato ciclasa, incrementando la concentración de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) en el músculo liso de los cuerpos cavernosos favoreciendo la vasodilatación y la erección.

Farmacocinética. Se administra por inyección intracavernosa, autoinyectada tras un período de entrenamiento, antes de mantener relaciones sexuales. Se consiguen erecciones de 12 min con una dosis de 12,5 µg y de 30 min con 20 µg. No se puede administrar más de una vez al día y de tres veces a la semana.

Efectos adversos. Hematoma en la zona de punción, dolor peneano tras la inyección (en ocasiones obliga a suspender el tratamiento) y priapismo (erección de más de 4 h). De forma tardía se puede presentar fibrosis de los cuerpos cavernosos, generalmente ligada a una mala técnica de inyección y que suele revertir con la suspensión del tratamiento.

Cuidados de enfermería. A los pacientes se les debe recomendar una modificación de los estilos de vida: dejar de fumar, reducción de la ingesta alcohólica, práctica regular de ejercicio, disminución del exceso de peso, disminución del grado de estrés y, en general, cualquier cambio conductual que promueva una mejoría del bienestar físico y mental, pues ello tendrá un efecto positivo sobre la función sexual.

En el tratamiento con inhibidores de la PDE-5, conviene enfatizar que no deben tomarse simultáneamente con nitritos o fármacos dadores de NO, pues se potencia su efecto hipotensor. Tampoco es recomendable tomarlos con alcohol por su efecto vasodilatador y recordar que la ingesta de comidas ricas en grasa retrasa el inicio de la acción. Hay que señalar que si se está tomando vardenafil pueden darse episodios de urticaria generalizada.

En el tratamiento con la apomorfina puede producirse un síncope vasovagal, que suele aliviarse al tumbarse y elevar las piernas. La ingesta simultánea de alcohol puede favorecer el cuadro de hipotensión.

En el tratamiento con alprostadilo conviene indicar al paciente que en caso de priapismo se debe acudir al médico para su reversión farmacológica.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Advertir a las embarazadas de que el tratamiento con andrógenos y antiandrógenos puede tener efectos sobre el feto.
- Informar acerca de que el uso de andrógenos para incrementar la masa muscular pone en riesgo la salud de quien los toma.
- Explicar que en el tratamiento de la disfunción eréctil, además de la medicación, es primordial cualquier cambio en el estilo de vida que suponga una mejora física y mental.
- Recordar que el tratamiento con inhibidores de la PDE-5 no puede administrarse a la vez que nitritos o fármacos dadores de NO.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Amado JA, Flórez J. Hormonas sexuales: estrógenos, gestágenos, andrógenos y anticonceptivos hormonales. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología Humana*. 4.^a edición. Barcelona: Masson; 2003. p. 887-912.

Brock GB. Tadalafil: a new agent for erectile dysfunction. *Can J Urol*. 2003;10(Suppl 1):17-22.

Brock G, Taylor T, Seger M. Efficacy and tolerability of vardenafil in men with erectile dysfunction following radical prostatectomy (abstract 598). *Eur Urol Suppl*. 2002;1:152.

Campillos MT, Pardo G, Duro E, Causín S, Agudo S, Campillos MA. Disfunción eréctil: valoración y tratamiento en atención primaria. *Revista de la SEMG*. 2003;50:35-41.

Carrier S. Pharmacology of Phosphodiesterase 5 inhibitors. *Can J Urol*. 2003;10(Suppl 1):12-6.

Goldstein I, Young JM, Fischer J, Bangerter K, Segerson T, Taylor T. Vardenafil, a new PDE5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter double-

blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care*. 2003;26:777-83.

Hopps CV, Mulhall JP. Novel agents for sexual dysfunction. *BJU*. 2003;92:534-8.

Kuthe A. Phosphodiesterase 5 inhibitors in male sexual dysfunction. *Curr Opin Urol*. 2003;13:405-10.

Linet O, Ogrinc F. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 1996;334:873-7.

Matfin G. New Treatments for Erectile Dysfunction. *Sexuality, Reproduction and Menopause* 2003;1:40-55.

Minciullo PL, Saija A, Patafi M, Giannetto L, Marotta G, Ferlazzo B, et al. Vardenafil-induced generalized urticaria. *J Clin Pharm Ther*. 2004;29:483-4.

Montorsi F, Hellstrom WJ, Valiquette L, Bastuba M, Collins O, Taylor T, et al. Vardenafil provides reliable efficacy over time in men with erectile dysfunction. *Urology*. 2004;64:1187-95.

Mulhall JP. Sublingual apomorphine for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Opin Invest Drugs*. 2002;11:295-302.

National Institute of Health Consensus Development Panel of Impotence: Impotence. *JAMA*. 1993;270:83-90.
 Padma-Nathan H, Giuliano F. Oral drug therapy for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am*. 2001;28:321-34.
 Porst H, Rosen R, Padma-Nathan H, Goldstein I, Giuliano F, Ulbrich

E, et al. The efficacy and tolerability of vardenafil a new, oral, selective PDE-5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction: the first at-home clinical trial. *Int J Impot Res*. 2001;13:192-9.
 Shabsigh R. Therapy of ED: PDE-5 Inhibitors. *Endocrine*. 2004; 23:135-41.



CASOS CLÍNICOS

97. Un paciente de 25 años acude a usted refiriendo problemas de erección desde hace varios meses. En la exploración física se encuentra una ginecomastia incipiente y una elevada masa muscular. El paciente nos dice que practica el atletismo regularmente desde hace 8 años, y participa en competiciones a nivel regional con buenos resultados. Si el resultado de un estudio seminal indicase que el paciente presenta azoospermia, ¿cuál sospecharía usted que puede ser la causa de los problemas de erección?
98. Un paciente de 55 años, en tratamiento con nitritos, refiere padecer disfunción eréctil desde hace 5 meses ¿Cuál sería el fármaco de elección en este caso? ¿Se le debería advertir sobre alguna reacción adversa importante?
99. Un paciente de 47 años refiere problemas de erección desde hace 2 meses. Presenta ligero sobrepeso y refiere estrés asociado a un exceso de trabajo; no realiza ningún tipo de ejercicio físico y fuma media cajetilla de cigarrillos diaria ¿Qué le recomendaría? El paciente regresa 2 meses después y refiere que ha dejado de fumar, acude regularmente al gimnasio, ha disminuido su grado de estrés y se comprueba que ha perdido el exceso de peso que presentaba en la primera consulta. A pesar de ello, persisten los problemas de erección. ¿Se puede decir que presenta disfunción eréctil? ¿Cuál sería el tratamiento farmacológico de elección en estas circunstancias?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

223. Señalar cuál de las siguientes afirmaciones acerca de los andrógenos es correcta:
- Son el tratamiento de elección en el carcinoma de mama masculino.
 - La testosterona es el metabolito activo de la DHT.
 - Permiten recuperar la fertilidad a pacientes con hipogonadismo primario.
 - La nandrolona posee menor capacidad androgénica pero mantiene la actividad anabólica.
 - El estímulo para la síntesis y liberación de la testosterona proviene de la hipófisis que produce GnRH.
224. Entre las reacciones adversas de los andrógenos, podemos encontrar:
- Ginecomastia en varones.
 - Anemia.
 - Incremento de la excreción de agua por el riñón.
 - Retraso en el cierre de las epífisis óseas en niños.
 - Las opciones a) y c) son correctas.
225. Los antiandrógenos:
- Inhiben la acción de la testosterona y activan la acción de la DHT.
 - Estimulan la espermatogénesis.
 - Se utilizan para retrasar la pubertad.
 - Son únicamente de naturaleza esteroidea.
 - No tienen efecto alguno sobre la mujer embarazada.
226. Acerca de la disfunción eréctil:
- Afecta únicamente a los varones de más de 70 años.
 - Su tratamiento es sintomático.
 - Su causa siempre es orgánica.

- d) El tratamiento de primera línea es la cirugía revascularizadora.
- e) Todas las repuestas son falsas.

227. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre el citrato de sildenafil es falsa?

- a) Inhibe la PDE-5.
- b) Se presenta en comprimidos de 25, 50 y 100 mg.
- c) Interacciona con los nitritos, con los alimentos y con el alcohol.
- d) Su efecto se inicia a los 30-60 min de su administración y persiste entre 4 y 5 h después.
- e) El síncope vasovagal es una de sus reacciones adversas más graves.

228. Sobre el tratamiento de la disfunción eréctil podemos decir que:

- a) El mecanismo de acción del alprostadilo es la inhibición de la adenilatociclasa, incrementando la concentración de AMPc.
- b) El vardenafilo necesita dosis mayores que el sildenafil para obtener los mismos efectos.
- c) La apomorfina sublingual es el fármaco de elección en los casos en los que inhibidores de la PDE-5 están contraindicados.
- d) El tadalafilo se presenta en comprimidos de 5, 10 y 20 mg.
- e) Todas las opciones son correctas.

FARMACOLOGÍA ANTICONCEPTIVA Y DE LA MOTILIDAD UTERINA

J. del Río García

OBJETIVOS

- Conocer los componentes de los anticonceptivos hormonales y sus formas y ritmos de administración.
- Identificar los efectos indeseables más importantes de los anticonceptivos hormonales.
- Conocer la información que la usuaria de anticonceptivos debe recibir.
- Señalar los usos, dosificación y efectos indeseables más importantes de la oxitocina y otros estimulantes uterinos.

INTRODUCCIÓN

Los anticonceptivos farmacológicos que se administran en la actualidad son principalmente sustancias con características hormonales o antihormonales, y están diseñados con la intención de modificar los mecanismos de ovulación, fecundación o implantación del óvulo en la mujer. En el hombre, la anticoncepción farmacológica está menos desarrollada y consiste, fundamentalmente, en la inhibición de la espermatogénesis.

CLASIFICACIÓN

Preparados con estrógenos y progestágenos combinados

Pueden ser preparados monofásicos en los que la dosificación de estrógeno y progestágeno es la misma en todos los comprimidos. La administración se realiza por vía oral durante 21 días consecutivos, seguidos por 7 días de descanso, durante los cuales aparece la hemorragia. También están comercializados en España los llamados preparados trifásicos de administración oral. Con estos preparados se intenta ajustarse mejor al ciclo fisiológico de la mujer. Se comienza administrando una determinada dosis de estrógeno y gestágeno que es igual durante los primeros 6 días. Esta dosis aumenta en los siguientes 5 días, para finalizar, en los 10 últimos, disminuyendo la dosis de estrógeno y aumentando la de gestágeno (tabla 39-1).

Dentro de las formas combinadas existen otros preparados que, bien porque no están comercializados en España, o bien por su escaso uso, indicaciones o menor eficacia no serán objeto de este capítulo. Entre ellas tenemos: *a)* preparados secuenciales o bifásicos que consisten en la administración oral de estrógenos durante los 10 primeros días del ciclo, seguidos de una combinación de estrógenos y gestágenos durante 11 días más; *b)* píldora mensual, que consiste en la administración oral de estró-

TABLA 39-1. Anticonceptivos orales comercializados en España

Preparado	Dosis de etinilestradiol	Gestágeno y dosis
Belara®	30 µg	Clormadinona 2 mg
Diane 35®	35 µg	Ciproterona 2 mg
Edelsin®	35 µg	Norgestimato 250 µg
Harmonet®	20 µg	Gestodeno 75 µg
Loette®	20 µg	Levonorgestrel 100 µg
Meliane®	20 µg	Gestodeno 75 µg
Minesse®	15 µg	Gestodeno 60 µg
Minulet®	30 µg	Gestodeno 75 µg
Ovoplex®	50 µg	Levonorgestrel 250 µg
Ovoplex 30/150®	30 µg	Levonorgestrel 150 µg
Yasmin®	30 µg	Drospirona 3 mg
Tri-Minulet®	1-6: 30 µg 7-11: 40 µg 11-21: 30 µg	Gestodeno 50 µg 70 µg 100 µg
Triciclor®	1-6: 30 µg 7-11: 40 µg 11-21: 30 µg	Levonorgestrel 50 µg 75 µg 125 µg

genos y gestágenos a altas dosis el día 26 del ciclo; *c*) formas de absorción lenta, que consiste en la inyección intramuscular profunda de una mezcla de estrógenos y gestágenos en forma de acción prolongada, y hacia el final del primer tercio del ciclo, y *d*) estrógenos y gestágenos de aplicación transdérmica.

Preparados con gestágenos solos o unitarios

Contienen exclusivamente un gestágeno. Entre ellos tenemos: *a*) minipíldora, que contiene un gestágeno a dosis bajas durante todo el ciclo. Es menos eficaz que los preparados combinados y suele estar indicada durante la lactancia y en mujeres con fertilidad disminuida o con contraindicaciones para la toma de estrógenos; *b*) inyecciones mensuales o trimestrales de gestágenos de acción prolongada, y *c*) otros sistemas de liberación continuada (anillos intravaginales, píldoras vaginales, dispositivo intrauterino [DIU] con progesterona e implantes transdérmicos).

Tratamientos poscoitales

También conocidos como «píldora del día después». Consisten en la administración de estrógenos, gestágenos o la combinación de ambos a dosis altas en las primeras

72 h después del coito no protegido. También son útiles cuando fallan los métodos anticonceptivos de barrera (rotura del preservativo o el diafragma).

COMPOSICIÓN DE LOS ANTICONCEPTIVOS

Los anticonceptivos hormonales más extendidos son los que combinan en su composición distintas dosis de estrógenos y progestágenos, si bien los progestágenos se pueden utilizar solos.

Estrógenos

El estrógeno que más se utiliza en clínica es el etinilestradiol a dosis que varían entre 15 y 50 µg/día. La continua reducción en la dosis de estrógenos utilizada, manteniendo la misma eficacia (al principio los anticonceptivos orales contenían 150 µg/día), ha permitido aumentar la tolerabilidad y reducir la aparición de efectos secundarios, especialmente los cardiovasculares. Estas dosis de estrógenos pueden mantenerse constantes (preparados monofásicos) o variar a lo largo del ciclo (trifásicos).

Gestágenos

Los gestágenos que se utilizan en España en preparados anticonceptivos son de dos tipos: los derivados de la 17-hidroxiprogesterona (medroxiprogesterona y acetato de ciproterona) y los derivados de la 19-nor-testosterona. De los primeros sólo se utiliza, como anticonceptivo oral, el acetato de ciproterona para casos de hirsutismo y virilización por su potente efecto antiandrogénico. Los segundos son los que más se utilizan, por su menor efecto androgénico y menores efectos metabólicos. Aparecieron primero el linestrenol y la noretisterona; posteriormente, el norgestrel y el levonorgestrel, y últimamente el norgestimato, del esogestrel y el gestodeno. En la actualidad, en los anticonceptivos orales que se comercializan en España se utilizan levonorgestrel, desogestrel y gestodeno.

Mecanismo de acción. El efecto contraceptivo se debe fundamentalmente a su acción sobre el hipotálamo, la hipófisis y el aparato genital femenino. La inhibición de la ovulación en el ovario es el efecto más importante, de ahí el nombre de anovulatorios. Este efecto se consigue por la acción del estrógeno inhibiendo el pico de hormona estimulante de los folículos (FSH), suprimiendo así el crecimiento y desarrollo foliculares. Por otra parte, el gestágeno produce una inhibición de la liberación de la GnRH hipotalámica, con supresión del pico de hormona luteinizante (LH) imprescindible para la ovulación. Además, el estrógeno estabiliza el endometrio evitando la aparición de hemorragias y «manchados», y el gestágeno produce un engrosamiento del moco cervical lo que dificulta la penetrabilidad y motilidad de los espermatozoides. El desequilibrio hormonal provoca asimismo una alteración del endometrio con atrofia glandular y otros

cambios que, en su conjunto, impiden una posible implantación.

Acciones farmacológicas. El efecto farmacológico más importante es la acción anticonceptiva. Además, los anticonceptivos orales tienen otros efectos beneficiosos: regularizan las menstruaciones, disminuyen la dismenorrea y el síndrome de tensión premenstrual; disminuyen las pérdidas menstruales protegiendo contra la anemia ferropénica; reducen la incidencia de adenomas benignos y enfermedad fibroquística de la mama; disminuyen la incidencia de hiperplasia endometrial, protegen contra el cáncer de endometrio, reducen la incidencia de quistes foliculares benignos y protegen contra el cáncer de ovario. En pacientes amenorreicas se pueden utilizar los anticonceptivos orales como terapia hormonal sustitutiva para prevenir la osteoporosis.

Efectos adversos. Se han relacionado con los sistemas cardiovascular, metabólico y endocrino. Asimismo, también se han relacionado los anticonceptivos con la aparición de ciertas neoplasias. La mayor parte de los efectos indeseables descritos están relacionados directamente con la dosis administrada. Así, los anticonceptivos que contienen dosis menores, especialmente de estrógenos, producen en general menos efectos adversos que los de primera generación con dosis más altas.

Sobre el aparato genital femenino, la toma de anticonceptivos orales puede producir un posible *aumento de la incidencia de cáncer de cérvix e infecciones vaginales*, aunque se ha señalado que este aumento podría deberse a que las pacientes que toman anticonceptivos siguen controles más frecuentes y pueden tener una mayor promiscuidad sexual. La mayoría de los estudios indican que los anticonceptivos no aumentan, o lo hacen muy discretamente, el *riesgo de presentar cáncer de mama*. El grupo de mujeres en el que parece aumentar el riesgo en relación con la toma de anticonceptivos es el de aquellas pacientes en las que el carcinoma se diagnosticó antes de los 45 años, eran nulíparas y tomaron anticonceptivos durante mucho tiempo. También parece aumentar en las mujeres que tomaron anticonceptivos antes de los 20 años y durante más de 4 años antes de su primer embarazo. Por todo lo anterior debemos estar atentos a los estudios respecto al cáncer de mama, ya que cada vez el inicio de las relaciones sexuales es más temprano y la edad para tener el primer hijo es más tardía.

Sobre otros órganos y sistemas, la toma de anticonceptivos puede producir *retención de líquidos, elevación de transaminasas y fosfatasa alcalina, aumento de la incidencia de colestasis y empeoramiento de las porfirias agudas*. Parece que pueden favorecer el desarrollo de adenomas hepáticos e incluso de cáncer hepático en usuarias de más de 8 años. No se deben usar en enfermedades hepáticas activas o si hay antecedentes de ictericia durante el embarazo.

Sobre el sistema nervioso central pueden producir *depresión, irritabilidad, cefaleas* (pueden empeorar las cefaleas migrañosas) y *disminución de la libido*. Se han descrito

casos de mejoría de la epilepsia asociada a la toma de anticonceptivos.

Los anticonceptivos pueden mejorar el *hirsutismo* y el *acné*, especialmente aquellos que llevan como gestágeno el acetato de ciproterona. Pueden producir *cloasma*, que empeora con el sol.

Pueden producir *náuseas y vómitos*, sobre todo los preparados con dosis altas de estrógenos (50 µg/día o más).

En algún caso pueden producir *aumento del apetito*, que junto a la retención hídrica, el efecto anabólico de los gestágenos y al aumento de grasa subcutánea que originan los estrógenos, tiene como consecuencia un *aumento del peso corporal*.

Pueden también *aumentar la presión arterial* (especialmente si la mujer ya es hipertensa) y la *hipercoagulabilidad sanguínea*, provocando una mayor incidencia de enfermedad tromboembólica (sobre todo en mujeres fumadoras o con antecedentes de enfermedad vascular), si bien este riesgo ha disminuido con los preparados que contienen menor dosis de estrógenos.

Los gestágenos son en la actualidad los causantes del *aumento de riesgo cardiovascular* en las usuarias de anticonceptivos. Los estrógenos, sobre todo a dosis inferiores a 50 µg/día, tienen efecto cardioprotector y antiaterogénico. Los gestágenos, especialmente los de primera generación, tienen un efecto aterogénico que es mayor cuanto mayor sea su actividad androgénica. Además, las supuestas ventajas que los gestágenos de tercera generación (gestodeno, etc.) no se han visto confirmadas, sino más bien al contrario, parece que *aumentan el riesgo de tromboembolia venosa*.

En su conjunto, las alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de los hidratos de carbono, los efectos sobre la presión arterial y el aumento de peso, producen un aumento claro del riesgo cardiovascular, sobre todo en mujeres fumadoras y mayores de 35 años. En la actualidad, el riesgo de tromboembolia tiene una incidencia de 15 por cada 100.000 usuarias, frente al 5 por 100.000 en no usuarias, y muy por debajo de la incidencia en embarazadas (60 por 100.000).

En resumen, se puede concluir que la toma de anticonceptivos orales con dosis de etinilestradiol inferiores a 50 µg/día y gestágenos de segunda o tercera generación, tiene un riesgo relativamente pequeño de presentar problemas cardiovasculares, excepto si se asocian otros factores, como obesidad, tabaquismo, hipertensión, edad superior a 35 años u otros (tablas 39-2 y 39-3).

FARMACOLOGÍA UTERINA

En la actualidad se utilizan en clínica varios fármacos con actividad estimulante de la motilidad uterina: oxitocina, algunos alcaloides del cornezuelo del centeno (*Claviceps purpurea*) y algunas prostaglandinas.

Oxitocina

Es la hormona natural estimulante del útero. Se trata de un péptido de nueve aminoácidos que se sintetiza en

TABLA 39-2. Contraindicaciones de los anticonceptivos orales

Absolutas	Relativas
<ul style="list-style-type: none"> — Antecedentes de tromboflebitis, embolia, accidente cerebrovascular o patología coronaria — Hepatopatías activas — Antecedentes de ictericia o prurito grave durante el embarazo — Tumores hormona-dependientes — Cáncer de mama — Estenosis mitral descompensada — Embarazo — Diabetes tipo I con afectación vascular — Hiperlipoproteinemias — Discrasias sanguíneas — Tumores hepáticos — Inmovilización prolongada — Anemia de células falciformes¹ — Lupus eritematoso¹ — Hipertensión arterial¹ 	<ul style="list-style-type: none"> — Depresión — Jaquecas — Epilepsia — Miomatosis uterina — Otosclerosis — Varices — Obesidad — Nefropatías — Diabetes gestacional — Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn — Interacciones medicamentosas — Lactancia — Galactorrea — Adenomas hipofisarios — Fumadoras de más de 35 años²

¹ Algunos las consideran relativas.

² Algunos la consideran absoluta.

TABLA 39-3. Interacciones medicamentosas de los anticonceptivos orales

Disminuyen la eficacia de los anticonceptivos orales	Acción de los anticonceptivos sobre otros fármacos
Penicilina y derivados Rifampicina Tetraciclinas Cloranfenicol Nitrofurantoina Griseofulvina Cotrimoxazol Hidantoínas Fenobarbital Carbamacepina Fenacetina Fenilbutazona Aminofenazona Pirazolonas	Aumentan el efecto de: Imipramina Benzodiacepinas Corticoides Disminuyen el efecto de: Insulina Hipoglucemiantes orales Amitriptilina Anticoagulantes cumarínicos

el hipotálamo y se almacena en la hipófisis posterior o neurohipófisis.

Acciones farmacológicas. La acción fundamental de la oxitocina consiste en la estimulación del útero durante el parto. Se libera en cantidad apreciable durante el parto y sólo puede estimular el útero grávido a partir del quinto o sexto mes de embarazo, cuando está sensibilizado por la acción de los estrógenos. Produce contracciones cíclicas del útero con períodos de relajación.

Efectos adversos. La administración incontrolada de oxitocina puede provocar *rotura uterina*, más frecuente en mujeres multiparas, con cirugía uterina previa o cuando hay desproporción pelvicefálica. Otro efecto secundario

importante es el peligro potencial de *sufrimiento fetal* por exceso de contracciones. Lo anteriormente expuesto pone de manifiesto la necesidad imperiosa de una estrecha vigilancia de la parturienta a la que se está administrando oxitocina por vía intravenosa.

Aplicaciones terapéuticas. La oxitocina como fármaco (oxitocina sintética) se utiliza para la *inducción del parto* cuando éste no comienza de forma espontánea 10 días o más después de la fecha prevista. También se utiliza para aumentar las contracciones en partos ya iniciados y en el aborto incompleto (a partir del quinto o sexto mes de embarazo). Por último, la oxitocina se puede utilizar en forma de nebulizador nasal para *estimular la secreción de leche después del parto* por su acción estimulante de las contracciones de los conductos galactóforos de la mama.

Cuidados de enfermería. En la práctica, a casi todas las parturientas se les administra, en mayor o menor grado, oxitocina. Para la inducción del parto se prepara una solución de oxitocina sintética con una concentración de 10 mU/ml. Para ello se añaden 5 U a 500 ml de solución glucosada o salina que se perfunde por vía intravenosa. La velocidad inicial varía entre 0,5 y 2 mU/min (0,05-0,2 ml/min, o 1-4 gotas/min). Posteriormente, si es necesario se aumenta el ritmo de infusión hasta conseguir la respuesta uterina adecuada. La perfusión de oxitocina se debe realizar con la mayor precisión posible, por lo que será preferible utilizar una bomba de infusión. Además, habrá que tener a la paciente continuamente monitorizada (contracciones y frecuencia cardíaca fetal) para evitar sufrimiento fetal.

Para vencer la atonía posparto y prevenir la hemorragia tras la expulsión de la placenta también se puede utilizar oxitocina pero a dosis mucho más altas. Se producirá, por tanto, una contracción tónica del útero.

Alcaloides ergóticos

Del cornezuelo, hongo que parasita al centeno, se extraen varios alcaloides, como por ejemplo la bromocriptina, además de otros que son derivados del ácido lisérgico con potentes acciones sobre el sistema nervioso central y circulatorio. Con actividad sobre el útero destacan la ergobasina, también llamada ergonovina, y su derivado sintético la metilergobasina o metilergonovina. La ergonovina y la metilergonovina se utilizan exclusivamente después del parto para *inducir la involución del útero y evitar o tratar la hemorragia posparto*. La dosis habitual es 0,2 mg de ergobasina por vía intramuscular, reservándose la vía intravenosa para auténticas urgencias por el peligro de producir hipertensión. Previamente a su administración, hay que asegurarse de que se ha expulsado la placenta. Otros efectos secundarios que pueden aparecer con la ergobasina son *náuseas y vómitos*. No se debe usar en mujeres hipertensas o con enfermedad coronaria.

Prostaglandinas

Las prostaglandinas se pueden utilizar en cualquier fase del embarazo; son las sustancias más potentes como estimulantes de las contracciones uterinas. Las que se usan en clínica son la $\text{PGF}_{2\alpha}$ o dinoprost, la PGE_2 o dinoprostona y el misoprostol (un análogo de la PGE_1). Las

prostaglandinas se usan habitualmente para *inducir el aborto terapéutico* en las primeras semanas del embarazo, habitualmente asociadas a un antagonista de la progesterona (mifepristona). En el segundo trimestre se utilizan en casos de *mola hidatidiforme, muerte fetal o feto inviable*. Se pueden utilizar también en el *parto a término* para ablandar el cuello uterino. Suelen administrarse en inyección extraamniótica o en tabletas o cremas vaginales. El misoprostol se administra por vía oral. Los efectos indeseables son *náuseas, vómitos y diarrea*. La dinoprostona puede producir *broncoconstricción*.

Relajantes uterinos

Se utilizan cuando se presentan contracciones uterinas antes del final del embarazo. Los más usados son los estimulantes β_2 -adrenérgicos, especialmente la ritodrina, que parece más selectiva sobre los receptores uterinos y produce menos *taquicardia*, efecto adverso más importante. Se inicia el tratamiento por vía intravenosa para continuar por vía oral. Recientemente se ha introducido un nuevo fármaco para la prevención del parto prematuro, atosibán, un antagonista del receptor de oxitocina. Se administra en bolo intravenoso seguido de una infusión intravenosa de hasta 48 h. Parece que es igual de efectivo que la ritodrina, pero con menos efectos indeseables que ésta, especialmente en lo que se refiere a *efectos cardiovasculares*.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

Fármacos anticonceptivos

- Informar a las mujeres, especialmente a las jóvenes, sobre el uso de los anticonceptivos, recomendando en cada caso el más adecuado.
- Advertir a las mujeres sobre la conveniencia de no fumar y adelgazar si son obesas durante el tratamiento con anticonceptivos, en especial si tienen más de 35 años.
- Advertir, especialmente a los jóvenes, que el uso de anticonceptivos hormonales no previene del contagio de enfermedades de transmisión sexual como la sífilis, gonorrea o sida.
- Durante el primer ciclo de un anticonceptivo oral se debe utilizar otro método anticonceptivo (preservativo o diafragma), ya que la protección durante ese primer ciclo no es completa.
- Informar de que la píldora es el anticonceptivo más eficaz cuando se administra correctamente.
- Dar instrucciones en el caso de olvido de la píldora.
- Advertir de las posibles interacciones farmacológicas.
- Farmacología uterina.
- La parturienta que está recibiendo oxitocina intravenosa debe estar vigilada continuamente. Se debe realizar monitorización tanto de la madre como del feto.

- Existe contraindicación, al menos relativa, del uso de oxitocina en mujeres multiparas, cuando ha habido cirugía uterina previa y cuando hay desproporción pelvifémica.
- La ergonovina no se administra nunca antes del parto.
- Los estimulantes β_2 que se usan para relajar el útero siempre producen taquicardia, tanto materna como fetal. Se debe monitorizar la frecuencia cardíaca materna y fetal.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Amado JA, Flórez J. Hormonas sexuales: estrógenos, gestágenos, andrógenos y anticonceptivos hormonales. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. Farmacología humana. 4.^a ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 887-912.

Barbieri RL, Speroff L, Walker AM, McPherson K. Therapeutic controversy. The safety of third-generation oral contraceptives. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1822-9.

Herndon EJ, Ziemann M. New contraceptive options. *Am Fam Physician.* 2004;69:853-60.

Mosquera JM, Galdós P. Farmacología clínica para Enfermería. 3.^a ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2001.

Navarro H, Morera J. Los anticonceptivos orales: criterios de selección, utilización y manejo. *Inform Ter Sis Nac Salud.* 1997;21:1-10.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacología, 5.^a ed. Madrid: Elsevier España; 2005.

Tripp J. Sexual health, contraception and teenage pregnancy. *BMJ.* 2005;330:590-3.

Weismiller DG. Emergency contraception. *Am Fam Physician.* 2004;70:707-14.



CASOS CLÍNICOS

100. Una paciente de 30 años ingresa en urgencias por un infarto de miocardio. En la exploración física se demuestra que la paciente es normotensa, pesa 56 kg. No es fumadora. No tiene hijos y toma anticonceptivos orales por recomendación médica desde hace 6 años. Con estos antecedentes, explique si existen razones para pensar que la aparición del infarto de miocardio está relacionada con la toma de anticonceptivos.
101. A una consulta de planificación familiar acude una paciente de 16 años que quiere tomar anticonceptivos orales para evitar el embarazo pues, aunque no tiene pareja estable, mantiene relaciones esporádicas desde hace 1 año. ¿Cuáles serían los consejos que esta paciente debería recibir?
102. Una mujer embarazada de 30 semanas acude a urgencias del servicio maternoinfantil por presentar contracciones. La ginecóloga determina que se le administre ritodrina intravenosa para relajar el útero. Después de 2 h, la paciente llama a la enfermera, ya que tiene unas fuertes palpitaciones. ¿A qué cree que pueden deberse estas palpitaciones?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

229. **Respecto a los anticonceptivos orales tricíclicos es falso que:**
- Las grageas que se han de tomar los días 11 al 21 contienen mayor dosis de gestágeno.
 - Las grageas que se han de tomar los días 7 al 10 contienen mayor dosis de estrógeno.
 - El estrógeno más utilizado es el mestranol.
 - Uno de los gestágenos que se utilizan en España en estos preparados es el levonorgestrel.
 - Uno de los gestágenos que se utilizan en España en estos preparados es el gestodeno.
230. **Con respecto a los anticonceptivos orales, es cierto que:**
- El gestodeno es un gestágeno de primera generación.
 - El levonorgestrel es un gestágeno de tercera generación.
 - El mestranol es el estrógeno más utilizado.
 - La toma debe ser en días alternos durante los primeros 21 días del ciclo.
 - El acetato de ciproterona se usa en casos en los que la mujer presenta hirsutismo.

231. Con respecto a los anticonceptivos poscoitales es cierto que:

- a) Consisten en la utilización de dosis altas de estrógenos y progestágenos.
- b) Se consigue protección tomando tantas grageas de un preparado anticonceptivo como para conseguir una dosis de 100 µg.
- c) La toma debe realizarse en las primeras 72 h.
- d) La mifepristona se puede utilizar como anticonceptivo de emergencia.
- e) Todo lo anterior es cierto.

232. En tratamiento anticonceptivo, el riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta en las mujeres que (señale la opción falsa):

- a) Usan dosis altas de estrógenos.
- b) Tienen hábito de fumar.
- c) Presentan obesidad.
- d) Son hipertensas.
- e) Todo lo anterior es cierto.

233. La oxitocina:

- a) Se administra por vía intravenosa.
- b) Es una hormona producida en la adenohipófisis.
- c) Se utiliza en la inducción del parto.
- d) Está especialmente indicada en multíparas.
- e) Las opciones a) y c) son correctas.

234. Respecto a la farmacología de la motilidad uterina, señale la opción cierta:

- a) La ergonovina se administra siempre antes del parto.
- b) La vía de administración habitual de la ergonovina es la intravenosa.
- c) La ritodrina es un estimulante uterino muy útil en el parto.
- d) El atosibán es un relajante uterino con menos efectos secundarios que otros.
- e) Nada de lo anterior es cierto.

FARMACOLOGÍA DEL CALCIO

M. Arrazola Saniger y A. Ramírez Arrazola

OBJETIVOS

- Señalar las actuaciones de enfermería derivadas de las alteraciones metabólicas del calcio.
- Conocer las vías de administración, precauciones y recomendaciones en la administración de los grupos farmacológicos que intervienen en el metabolismo del calcio.
- Indicar los principales fármacos empleados en las hipocalcemias e hipercalcemias.
- Identificar las posibles interacciones y efectos adversos de estos grupos farmacológicos.

INTRODUCCIÓN

El contenido medio de calcio existente en el organismo es de 1.000-1.500 g, de los cuales el 98% está en el tejido óseo y el resto en el líquido extracelular, existiendo un intercambio continuo entre el calcio extracelular y óseo.

La concentración plasmática de calcio se mantiene en unos valores de 8,5 a 10 mg/dl y depende del equilibrio entre la absorción intestinal, la eliminación renal y la cantidad depositada y reabsorbida en el hueso. Está regulada fundamentalmente por tres hormonas: la hormona paratiroidea, los metabolitos activos de la vitamina D₃ y la calcitonina, y secundariamente por corticoides, estrógenos, prolactina, tiroxina y hormona del crecimiento.

La absorción de calcio procedente de la dieta se ve favorecida por la presencia de metabolitos activos de la vitamina D₃, y la eliminación está regulada por la hormona paratiroidea. El depósito y la resorción ósea se llevan a cabo por células del tejido óseo: los osteoblastos, que depositan calcio y forman hueso, y los osteoclastos, que extraen calcio del hueso y lo liberan al plasma. La hormona paratiroidea y los metabolitos activos de la vitamina D₃ estimulan a los osteoclastos, responsables de la resorción ósea, dando lugar a un aumento de la concentración de calcio en plasma y por el contrario, la calcitonina y las concentraciones elevadas de fosfato estimulan el paso de calcio plasmático al hueso.

Diversas alteraciones son las causantes de las anomalías del calcio sérico, originando bien una hipocalcemia o una hipercalcemia.

Hipocalcemia (calcio plasmático total por debajo de 8,5 mg/dl). Los síntomas que se observan son: parestias del tercio distal de las extremidades y del área circunmoral, signos de Chvostek y Trousseau, calambres musculares, laringoespasma, tetania y convulsiones. La originan el hipoparatiroidismo idiopático o posquirúrgico, déficit de vitamina D, enfermedades malignas, insuficiencia renal, hipomagnesemia, pancreatitis aguda, *shock* y pacientes tratados con hemodiálisis.

El tratamiento de la hipocalcemia aguda en el adulto se realiza mediante la infusión lenta de calcio intravenoso (180 mg/100 ml de suero glucosado/10 min); si fuera

necesario se mantendrá una infusión de 45 mg/h. En la hipocalcemia crónica con suplementos de calcio por vía oral y vitamina D para mejorar la absorción.

Hipercalcemia (calcio plasmático por encima de 10,5 mg/dl).

Los síntomas que se observan son: anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento y, cuando la hipercalcemia es grave, puede producir somnolencia, hipotonía, hiporreflexia, coma y muerte si no se trata. Las causas que la producen son: hiperparatiroidismo, procesos malignos (carcinomas metastásicos, mieloma), sobredosis de vitamina D, enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis, lepra), insuficiencia renal y diuréticos tiazídicos.

En el tratamiento de las hipercalcemias leves es preciso mantener un consumo oral de agua y sal abundante, pero si los síntomas gastrointestinales o neurológicos no lo permiten, es necesario administrar suero fisiológico intravenoso, más un diurético de asa que disminuirá rápidamente las concentraciones séricas de calcio. Las hipercalcemias graves constituyen habitualmente una urgencia y la causa habitual son los procesos malignos; el tratamiento consistirá en la administración intravenosa de suero fisiológico, un diurético de asa y además es necesario disminuir la resorción ósea con bisfosfonatos.

CLASIFICACIÓN

- Preparados de calcio: vía oral (carbonato, fosfato, pidolato, hidroxiapatita y lactogluconato), vía intravenosa (cloruro y glubionato).
- Vitamina D: formas naturales (vitamina D₂ o ergocalciferol y vitamina D₃ o colecalciferol), derivados hidroxilados en posición 1 α (calcitriol, alfacalcidol, paricalcitol) y derivados hidroxilado en posición 25 (calcifediol o calcidiol).
- Calcitonina: de salmón (salcatonina) y de anguila (elcatonina).
- Bisfosfonatos: alendronato, clodronato, etidronato, ibandronato, pamidronato, risedronato, tiludronato y zolendronato.
- Otros: raloxifeno, fluoruro sódico, nitrato de galio y estroncio ranelato (tabla 40-1).

PREPARADOS FARMACOLÓGICOS DE CALCIO

Una dieta equilibrada constituye la mejor vía para asegurar una ingesta de calcio adecuada para el organismo, pero si el aporte es insuficiente o inadecuado se aconseja administrar suplementos en forma de preparados farmacológicos.

Farmacocinética. Se dispone de suplementos de calcio para administración intravenosa y oral. La absorción de las sales de calcio se realiza en el intestino delgado y depende de la cantidad ingerida; si ésta es pequeña, la absorción es mayor, ya que con cantidades próximas a los 500 mg se saturan los mecanismos de transporte activo y

TABLA 40-1. Clasificación de las diferentes sustancias en la farmacología del calcio

Preparados de calcio

- Vía oral (carbonato, fosfato, pidolato, hidroxiapatita, lactogluconato)
- Vía parenteral (cloruro, glubionato)

Vitaminas D

- Naturales (D₂ o ergocalciferol, D₃ o colecalciferol)
- Derivados hidroxilados en posición 1 (calcitriol, alfacalcidol, paricalcitol)
- Derivados hidroxilados en posición 25 (calcifediol)

Calcitoninas

- De salmón (salcatonina)
- De anguila (elcatonina)

Bisfosfonatos

- Alendronato
- Clodronato
- Etidronato
- Ibandronato
- Pamidronato
- Risedronato
- Tiludronato
- Zoledronato

Otros

- Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (raloxifeno)
- Fluoruro sódico
- Nitrato de galio
- Estroncio ranelato

disminuye la absorción; de ahí que los suplementos de calcio deban administrarse en dosis no superiores a los 500 mg. El calcio ingerido se excreta por las heces en un 80% y el resto por la orina. La excreción urinaria depende de la calcemia, por lo que la determinación de calcio urinaria da una idea del nivel plasmático.

Efectos adversos. Pueden aparecer *molestias gastrointestinales* (estreñimiento, flatulencia y náuseas) y en tratamientos prolongados pueden originar una hipercalcemia. Está contraindicado en la insuficiencia renal, hipercalcemia, hipercalciuria e inmovilización prolongada y en los pacientes con tendencia a la formación de cálculos renales o litiasis calcíúrica.

Interacciones farmacológicas. Potencian los efectos de los digitálicos. Con tratamientos de diuréticos tiazídicos, aumenta el riesgo de hipercalcemia por disminución de la secreción renal. Disminuye la absorción de tetraciclinas y sales de hierro, por lo que se recomienda espaciar 2-4 h la administración de éstas (tabla 40-2).

Aplicaciones terapéuticas. En *carencias de calcio* y en *procesos que cursan con descalcificación*, como osteoporosis, síndrome de Cushing y tirotoxicosis. El cloruro cálcico está indicado en casos de hipocalcemia grave, parada cardíaca que no responde a la adrenalina, toxicidad por blo-

TABLA 40-2. Interacciones farmacológicas de preparados de calcio, vitamina D y bisfosfonatos

Fármaco	Interacción	Efecto	Recomendaciones
Sales de calcio	Diuréticos tiazídicos	Hipercalcemia por disminución de la eliminación renal de calcio	Evitar la ingestión de calcio de cualquier fuente
	Bisfosfonatos	Disminución de la absorción de los bisfosfonatos	Administrar con un intervalo de 2 h
	Digoxina	Incremento del inotropismo y de la toxicidad digitalica especialmente por vía intravenosa	Evitar su empleo simultáneo
	Hierro oral	El carbonato cálcico disminuye la absorción del hierro cuando se administra con los alimentos	Tomar entre comidas, con agua y espaciando las tomas al menos 2 h
	Sulfasalacina	Disminución de la absorción de sulfasalacina	Utilizar con precaución
Vitamina D	Antiácidos	Posible toxicidad por incremento de la absorción del aluminio contenido en el antiácido y por el riesgo de que se deposite en el hueso	Evitar el empleo simultáneo. Utilizar antiácidos que no contengan aluminio
	Barbitúricos	Disminución de los niveles de vitamina D por incremento de su metabolismo	Posible aumento de los requerimientos de vitamina D
	Carbamacepina	Disminución de los niveles de vitamina D por incremento de su metabolismo	Aumento de los requerimientos de vitamina D
	Danazol	Hipercalcemia	Controlar la calcemia
	Fenitoína	Disminución de los niveles de vitamina D por incremento del metabolismo	Aumento de los requerimientos de vitamina D
Etidronato Alendronato	Foscarnet	Incremento de la reducción de las concentraciones séricas de calcio	Si se usan ambos, debe hacerse con precaución
	AINE	En conjunto aumenta la incidencia de efectos adversos	Controlar la aparición de efectos adversos gastrointestinales
	Antiácidos	Disminución de la absorción de alendronato	Administrar el antiácido media hora después del alendronato
	Sales de calcio	Disminución de la absorción del alendronato	Administrar alendronato 1 h antes o 3 h después del calcio
	Salicilatos	La administración conjunta incrementa los efectos adversos gastrointestinales	Controlar la aparición de efectos adversos

queadores de canales de calcio y arritmias asociadas a hipopotasemia, hipermagnesemia o hipocalcemia.

Cuidados de enfermería. Las sales de calcio deben administrarse una sola vez al día, preferentemente por la noche y en la cena o bien dos veces al día en la comida y en la cena. Se deben realizar controles periódicos de calcemia y calciuria en pacientes con tratamiento prolongado de sales de calcio y vitamina D, por riesgo de hipercalcemia y éste es mayor en los pacientes que tienen insuficiencia renal. El tratamiento con sales de calcio no deberá iniciarse en pacientes inmovilizados. No utilizar suero fisiológico para perfundir suplementos de calcio, porque puede estimular las pérdidas de calcio. No añadir sales de calcio a soluciones intravenosas que contengan bicarbonato porque precipitan rápidamente.

VITAMINA D

Se conocen dos vitaminas D naturales, la vitamina D₂ o ergocalciferol (de origen vegetal) y la D₃ o colecalciferol (de origen animal).

La vitamina D₂ se sintetiza en los vegetales a partir del ergosterol por la acción de los rayos ultravioleta. Se absorbe en el yeyuno y se transforma en los metabolitos activos 25-hidroxi ergocalciferol y el 1,25-dihidroxi ergocalciferol que tiene una actividad biológica idéntica a la vitamina D₃.

La vitamina D₃ se sintetiza en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol procedente de la dieta, por la acción de los rayos ultravioleta. Se metaboliza en el hígado donde se produce el 25-hidroxicolecalciferol o calcifediol, que a su vez se metaboliza en el riñón formándose el 1 α ,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol, que es la forma más activa de la vitamina D₃ y actúa con mayor rapidez que cualquier otro preparado.

El 1 α -hidroxicolecalciferol (alfacalcidol) es un metabolito sintético de la vitamina D de eficacia parecida al calcitriol pero con mayor vida media. Otro derivado sintético de reciente introducción es el paricalcitol, que se emplea exclusivamente en el hiperparatiroidismo asociado a insuficiencia renal crónica.

Mecanismo de acción. Estimula la absorción intestinal y la reabsorción tubular de calcio y fosfato, mediante meca-

nismos de transporte activo, y favorece la reabsorción ósea.

Acciones farmacológicas. Mantiene las concentraciones plasmáticas de calcio y fosfato y la mineralización ósea.

Farmacocinética. La administración de la vitamina D y sus derivados se realiza habitualmente por vía oral, aunque también puede realizarse por vía parenteral (alfacalcidol). Se absorben en el intestino delgado, para lo que requieren la presencia de sales biliares. La absorción disminuye con la edad y en pacientes con cirrosis hepática, o que hayan experimentado una resección intestinal. En la sangre circula unida a la albúmina y a una globulina alfa denominada proteína fijadora de vitamina D y sus metabolitos.

El colecalciferol y ergocalciferol tienen una semivida muy larga, debido a que son liposolubles y permanecen en depósito en el tejido adiposo, desde donde se van liberando lentamente. El calcitriol tiene una semivida plasmática de sólo 3 horas y una gran rapidez de acción, por lo que se precisa una dosificación muy bien regulada para que no se produzcan variaciones de la calcemia. El alfacalcidol tiene una semivida de 3-5 días, necesita metabolización hepática para transformarse en el calcitriol, pero su eficacia clínica es semejante a éste. El calcifediol tiene una semivida de 18-21 días, y su efecto máximo se observa hacia los 15 días.

Efectos adversos. Derivan de su sobredosificación, con la aparición de un cuadro de *hipercalcemia* caracterizado por anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, hipertensión y posible depósito de calcio en tejidos blandos (riñón, vasos sanguíneos, corazón y pulmón). El tratamiento requiere la suspensión inmediata de la vitamina D, dieta

baja en calcio, infusión abundante de líquido y glucocorticoides, que inhiben la absorción de calcio e incrementan su excreción.

Interacciones farmacológicas. La administración conjunta de vitamina D y antiácidos puede originar posible toxicidad ósea por aumento del depósito de aluminio en el hueso, debido a una mayor absorción del ión. Con los corticoides puede originarse una pérdida del efecto de la vitamina D. Con los anticonvulsivos y los barbitúricos puede reducirse la metabolización de la vitamina D disminuyendo su eficacia (tabla 40-2).

Aplicaciones terapéuticas. En el *tratamiento y prevención del raquitismo y osteomalacia* carencial por falta de aporte dietético, poca exposición a la luz solar, o por un síndrome de malabsorción. También se utiliza en la osteomalacia por disfunción hepática (debido a la administración de anticonvulsivos), en *hipocalcemia* asociada a hipoparatiroidismo, en la osteodistrofia renal y en osteoporosis I y II. Debido a la liposolubilidad de la vitamina D no es preciso un aporte permanente, sino que puede administrarse en dosis semanales de 5.000 U o incluso de 100.000 U cada 4-6 meses; la posología viene recogida en la tabla 40-3.

Cuidados de enfermería. La utilización de los derivados de la vitamina D comporta el riesgo de hipercalcemia, por lo que deberá vigilarse cuidadosamente. En tratamientos prolongados de vitamina D se realizarán determinaciones periódicas de calcemia y calciuria, y se interrumpirá el tratamiento si ésta es superior a 300 mg/24 h.

La administración intravenosa de alfacalcidol se realiza en bolo, durante 30 s. Cuando se administra a pacientes sometidos a hemodiálisis la dosis inicial para adultos

TABLA 40-3. Indicaciones y posología del grupo de la vitamina D

Fármaco	Efecto	Dosis habitual*
Colecalciferol (vitamina D ₃)	Prevención déficit vitamina D (niños)	200-400 U
	Prevención déficit vitamina D (> 25 años)	200-400 U
	Prevención déficit vitamina D (en perimenopausia y ancianos)	400-800 U
	Osteomalacia déficit de vitamina D	
	— con absorción intestinal normal	1.000-8.000 U
	— con malabsorción intestinal	40.000 o 10.000 U (i.m.)
	Raquitismo nutricional (niños)	
— con absorción normal	1.000-5.000 U	
— con mala absorción intestinal	10.000-25.000 U	
	Raquitismo vitamina D dependiente	3.000-15.000 U
Calcifediol	Prevención déficit vitamina D (niños)	200-400 U
	Prevención déficit vitamina D (en perimenopausia y ancianos)	400-800 U o 16.000 U/2-4 semana
	Osteomalacia déficit de vitamina D	16.000 U/48h
	Raquitismo nutricional	240-960 U o 180.000 U/2-3 meses
	Osteomalacia por anticonvulsivos	16.000 U/4-5 días
Calcitriol	Osteodistrofia renal	Inicial 0,25 µg/24-48 h
	Raquitismo dependiente de vitamina D	Mantenimiento 0,5-1 µg 4-60 µg

* Dosis diarias por vía oral si no se especifica lo contrario. Dosis orientativas, existen diferencias según autores.

es de 1 µg/diálisis, siendo la dosis máxima recomendada de 6 µg/diálisis sin sobrepasar 12 µg/semana. La inyección se administrará en la línea de retorno de la máquina al final de cada diálisis.

CALCITONINA

Es una hormona sintetizada en las células C del tiroides, interviene en la regulación del metabolismo del calcio en el organismo y se opone a la acción hipercalcémica de la paratohormona. Su secreción está modulada por las concentraciones plasmáticas de calcio; un aumento de calcio provoca su síntesis y liberación, mientras que la disminución de calcio la reduce. Para uso terapéutico, en la actualidad se encuentran disponibles la calcitonina de salmón (salcatonina) y la calcitonina de anguila (elcatonina).

Mecanismo de acción. Actúan inhibiendo la reabsorción ósea, mediante una acción directa sobre los osteoclastos.

Acciones farmacológicas. Producen hipocalcemia y están dotadas de un efecto analgésico, posiblemente mediado por la liberación de endorfinas.

Farmacocinética. Se administran por vía parenteral (intramuscular o subcutánea) e intranasal (en esta última se disminuyen algunos efectos secundarios, como las náuseas), ya que es destruida por las peptidasas intestinales.

La calcitonina de salmón, que es la más utilizada, tiene una biodisponibilidad del 70%, la concentración plasmática máxima se alcanza a los 15-25 min por vía parenteral y a los 30-40 min por vía nasal, el comienzo de la acción es rápido y el efecto máximo ocurre a las 4 h (por vía intramuscular o subcutánea), se metaboliza a nivel renal y sólo el 0,1% se elimina por la orina sin metabolizar. Tanto la salcatonina como la elcatonina se absorben también por vía nasal con una biodisponibilidad menor, por lo que suelen recomendarse dosis mayores.

Efectos adversos. Las más frecuentes son alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal) y vasomotoras (congestión y rubefacción). Rara vez pro-

ducen, erupciones cutáneas, tetania moderada, aumento de la frecuencia urinaria, cefalea, sudoración, sabor metálico y escalofríos. La administración nasal puede originar rinitis, sequedad nasal, epistaxis y sinusitis. Por su naturaleza peptídica, las calcitoninas pueden dar lugar a reacciones alérgicas, generales o locales.

Aplicaciones farmacológicas. Se usan en la enfermedad de Paget (actualmente han sido sustituidas por los bisfosfonatos), hipercalcemias, osteoporosis y en el dolor asociado a procesos metastásicos óseos. La dosis de calcitonina de salmón se expresa en unidades internacionales (U) y la de anguila en unidades de elcatonina (UE), la posología empleada viene recogida en la tabla 40-4.

Cuidados de enfermería. Los principales efectos adversos se producen cuando las calcitoninas se administran por vía parenteral. Antes de iniciar el tratamiento se debe realizar una prueba de sensibilización; para ello, hay que inyectar por vía subcutánea 0,1 ml de una solución de 10 U/ml, empleando como diluyente solución salina fisiológica; la aparición de una erupción o roncha a los 15 min es señal de sensibilización. Informar al paciente de la posible aparición de náuseas, vómitos y rubor facial. En la administración por vía nasal, advertir al enfermo de la necesidad de la alternancia de las dos fosas nasales.

BISFOSFONATOS

Son compuestos sintéticos análogos de los pirofosfatos que constituyen la estructura mineral ósea en los que se sustituye un enlace P-O-P por uno P-C-P, más resistente a la hidrólisis enzimática. Tienen características farmacológicas y aplicaciones terapéuticas diferentes y se desconocen sus efectos a muy largo plazo (tabla 40-1).

Mecanismo de acción. A dosis bajas inhiben la resorción ósea por parte de los osteoclastos al disminuir tanto su número como su actividad e inducir su apoptosis, ejerciendo un efecto antirresortivo y a dosis más elevadas inhiben también la acción osteoblástica.

TABLA 40-4. Indicaciones y posología de la calcitonina

Fármaco	Enfermedad de Paget	Hipercalcemia	Osteoporosis	Dolor procesos metastásicos óseos
Calcitonina de salmón (salcatonina)	50 U/48 h a 100 U/día vía i.m., o s.c. 200 UI/día vía nasal	4-8 UI/kg/ 6-12 h i.m., s.c. 0,5-1,5 U/kg/h en infusión i.v. continua 1-5 UI/kg/12 h bolo i.v.	100 U/día, s.c., i.m. 200 U/día, vía nasal de forma cíclica 10-15 días/mes por 3-6 meses/año	100-200 U/día, s.c., i.m.
Calcitonina de anguila (elcatonina)	40 UE/1-24 h a 80 UE/12 h, i.m. 80 UE/día, vía nasal (40 UE en cada fosa)		40 UE/12-24 h, i.m.	80-120 UE/día, i.m.

i.m.: intramuscular; i.v.: intravenosa; s.c.: subcutánea.

Acciones farmacológicas. Por su gran afinidad por el fosfato cálcico, se unen a la hidroxiapatita y se acumulan en el hueso. Al igual que los pirofosfatos, inhiben tanto la formación como la disolución de los cristales de fosfato cálcico e hidroxiapatita, aunque se considera que su acción fundamental es su *capacidad antirresortiva*. Reducen la pérdida de mineralización y minimizan el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales.

Farmacocinética. La absorción intestinal es escasa, con una biodisponibilidad que varía entre el 0,7% del alendronato y el 10% del etidronato y se ve disminuida cuando se administran con las comidas, en especial con leche y suplementos de hierro, por lo que se recomienda ingerir la cápsula o el comprimido enteros y sin permitir que se disuelvan en la boca, preferentemente al levantarse por la mañana (30-60 min antes del desayuno) con un vaso de agua corriente, ya que cualquier bebida incluyendo el agua mineral, zumos o café, también disminuyen la absorción; por todo esto, se prefiere la administración por vía intravenosa.

En el espacio intravascular se encuentran en solución y unidos a las proteínas plasmáticas, en especial a la albúmina en un 60-70%. La vida media se sitúa entre 30 y 120 min. Cuando salen al espacio extravascular son captados por el hueso en aproximadamente un 20% el clodronato, en el 50% el etidronato y en mayor proporción el alendronato y pamidronato. El resto se excreta por orina sin metabolizar, su eliminación puede estar reducida en pacientes con una insuficiencia renal, por lo que se puede originar una acumulación mayor. Quedan retenidos en el hueso durante mucho tiempo, probablemente toda la vida. También cabe señalar que son capaces de atravesar la placenta, con lo que sus efectos pueden producirse también en el feto.

Efectos adversos. La administración oral de la mayoría de los bisfosfonatos produce *intolerancia gastrointestinal*, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea e incluso ulceraciones de la mucosa. También puede producir *hipocalcemia* y en algunos pacientes se han descrito *dolor óseo, mareo y cefalea*. Recientemente se han publicado informes de *osteonecrosis de mandíbula* en pacientes con cáncer que reciben tratamiento antineoplásico y un bisfosfonato intravenoso concomitante.

Aplicaciones terapéuticas. En el tratamiento de la *osteoporosis*, el etidronato disminuye el riesgo de fractura vertebral, pero no es eficaz en fracturas no vertebrales; se administra por vía oral de forma intermitente (en ciclos quincenales cada 3 meses) y ha quedado relegado ante la mayor eficacia de otros bisfosfonatos. El alendronato (por vía oral, en dosis de 10 mg/día o 70 mg/semana) ha demostrado eficacia sobre la densidad mineral ósea y lumbar, disminuyendo el riesgo de fracturas vertebral y no vertebral. El risedronato (por vía oral, a dosis de 5 mg/día) también ha demostrado eficacia en la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales.

En la *enfermedad de Paget* se emplean por vía oral el etidronato (400 mg/día), el clodronato (800 mg/día),

el risedronato (30 mg/día) y el tiludronato (400 mg/día en una sola toma durante 3 meses) como alternativa de segunda línea en los casos que no responden a etidronato y calcitonina. Por vía intravenosa, el pamidronato en dosis de 30-60 mg/día cada 2-6 semanas hasta un máximo de 200-1.000 mg.

En las *hipercalcemias de las enfermedades malignas* están indicados el clodronato (por vía intravenosa en infusión lenta durante 2-6 h, 5 mg/kg/día diluidos en 500 ml de suero fisiológico o glucosado al 5%) hasta normalizar la calcemia sin superar el tratamiento más de 10 días, el pamidronato a dosis según calcemia corregida a proteínas o albúmina (< 12 mg/dl: 15-30 mg, 12-14 mg/dl: 30-60 mg, 14-16 mg/dl: 60-90 mg) y el zoledronato en infusión intravenosa de 4 mg durante 15 min diluido en 100 ml de suero fisiológico o glucosado al 5%.

Interacciones farmacológicas. La administración conjunta con aminoglucósidos potencia la acción hipocalcémica de los bisfosfonatos. La administración de clodronato a pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico origina, en algunos casos, broncoespasmo (tabla 40-2).

Cuidados de enfermería. Realizar controles periódicos de la calcemia. Si el tratamiento es intravenoso, a diario; si es oral, mensualmente. Se recomienda ingerir los bisfosfonatos en ayunas con abundante agua y evitar el ortostatismo durante al menos 30 min después de la ingesta para evitar perforaciones esofágicas. La administración intravenosa se realizará de forma lenta y disueltos en suero fisiológico o glucosado al 5%. Las soluciones deben de administrarse antes de transcurridas 2 h de su preparación.

OTROS COMPUESTOS

Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (raloxifeno)

Poseen acción agonista estrogénica en hueso e hígado y antagonista estrogénica en mama y útero. Presentan la ventaja de mantener los efectos beneficiosos de los estrógenos y no los perjudiciales. El raloxifeno tiene una alta eficacia en la prevención de fracturas vertebrales, semejante a los bisfosfonatos, pero no en las de cadera; se administra por vía oral a dosis de 60 mg/día, con una rápida absorción. Actúa aumentando la masa ósea y parece tener efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico (disminuye las concentraciones de colesterol total y LDL). Entre sus efectos adversos destaca la aparición de sofocos (en los primeros meses de tratamiento), calambres en piernas y procesos tromboembólicos venosos.

Fluoruro sódico

Se deposita en el hueso y en el esmalte. En el hueso estimula su formación si existe una concentración adecuada de calcio, vitamina D y fosfato; de ahí, que se haya propuesto su utilización para el tratamiento de la osteoporosis en dosis elevadas, aunque su papel terapéutico

es controvertido, ya que existen otras alternativas, como estrógenos, bisfosfonatos y calcitonina; en España no se dispone de presentaciones comerciales en dosis elevadas (ocasionalmente se preparan en fórmulas magistrales). En el esmalte se fija a la capa más externa, la endurece y la hace más resistente a la desmineralización, por lo que se utiliza en la profilaxis de caries dental en niños; no obstante, la fluoración artificial del agua de la comunidad es el método más sencillo y económico de administrar el suplemento profiláctico de flúor.

Los efectos adversos son frecuentes a las dosis empleadas en osteoporosis como síntomas *gastrointestinales* graves (dolor epigástrico, náuseas, vómitos y hemorragias digestivas). También pueden originar *molestias reumáticas, erupción, hipersensibilidad, sed* y *artralgias*. En la insuficiencia renal pueden producir *fluorosis* e interactuar con el hierro y las tetraciclinas. No deben administrarse con antiácidos.

Nitrato de galio

Sal que inhibe la resorción ósea por inhibición de la actividad de los osteoclastos. Está indicada en el trata-

miento de la hipercalcemia grave asociada a neoplasias. Se administra por vía intravenosa a dosis de 100-200 mg/m² en 1 l de suero fisiológico o glucosado al 5% a pasar en 24 h durante 5-7 días hasta normalización de la calcemia.

Entre sus efectos adversos cabe destacar: náuseas, vómitos, diarrea, sabor metálico, hipocalcemia, hipofosfate-mia, insuficiencia renal, hipotensión, taquicardia, edema en piernas, confusión y disnea.

Estroncio, ranelato

Sal divalente de estroncio con acción inhibitoria de la resorción ósea y estimuladora de la osteoformación. Está indicada en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica con el objetivo de reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera. Se administra por vía oral en dosis de 2 g/24 h con el estómago vacío y antes de acostarse, se debe asociar con calcio y vitamina D si la ingesta es insuficiente. Entre sus efectos adversos se encuentran *náuseas, diarrea, cefalea, dermatitis*. Ocasionalmente *tromboembolia venosa, pérdida de conciencia y memoria y convulsiones*.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Se tendrá especial cuidado en la administración de sales de calcio por vía intravenosa. No se administrarán soluciones con más de 200 mg/100 ml debido a que el calcio es irritante para las venas y si se extravasa, también para los tejidos blandos.
- La administración de preparados farmacológicos de calcio y vitamina D comporta riesgo de hipercalcemia, por lo que en tratamientos prolongados se deberá realizar determinaciones periódicas de calcemia y calciuria.
- Las principales reacciones adversas que se presentan con la calcitonina se producen cuando se administra por vía parenteral. Realizar una prueba de sensibilización antes de iniciar el tratamiento.
- La absorción intestinal de los bisfosfonatos es escasa, generalmente es menor cuanto más potente es el compuesto y se ve reducida si se administra con las comidas y en especial si contiene leche o suplementos de hierro. No se utilizarán tampoco para la ingesta zumo de naranja ni café.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Alarcón de la Lastra C. Menopausia y osteoporosis. En: Bravo Díaz L, Mahuenda Requena E, editores. Manual de farmacoterapia. Madrid: Elsevier; 2005. p. 641-57.

Arrazola M. Farmacología del calcio. En: Castells S, Hernández M, editores. Farmacología en enfermería. 1.ª ed. Madrid: Harcourt; 2000. p. 327-33.

Cohen SB. An update on bisphosphonates. Curr Rheumatol Rep. 2004;6:59-65.

Dobnig H. A review of teriparatide and its clinical efficacy in the treatment of osteoporosis. Expert Opin Pharmacother. 2004;5:1153-62.

González J, Flórez J. Farmacología del calcio y del fósforo y de su regulación. En: Flórez J, editor. Farmacología humana. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 991-1002.

Marx RE. Pamidronato (Aredia) and zoledronato (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg. 2003;61:1115-7.

Mataix J, Entrala A. Enfermedades óseas: osteoporosis, raquitismo y osteomalacia. En: Mataix Verdú J. Nutrición y alimentación humana. Madrid: Ergón; 2002. p. 1198-217.

Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. J Clin Oncol. 2003;21:4253-4.

Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg. 2004;62: 527-34.

Serrano JS. Medidas que afectan al volumen y la composición de los líquidos orgánicos. Farmacología del shock. En: Velasco A, San Román L, Serrano J, Martínez R, Cadavid I, editores. Farmacología fundamental. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2003. p. 499-522.

Serrano JS. Paratohormona, calcitonina, vitamina D, fluoruros, bisfosfonatos. Hipocalcemiante. En: Velasco A, San Román L, Serrano J, Martínez-Sierra R, Cadavid I, editores. Farmaco-

logía fundamental. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2003. p. 651-7.



CASOS CLÍNICOS

- 103.** Varón de 55 años, diagnosticado de mieloma y que ha terminado los ciclos de quimioterapia indicada hace 4 meses. Acude a consulta refiriendo náuseas, vómitos, estreñimiento, hipotonía muscular y somnolencia. Se le practica una analítica y las cifras de calcio plasmático son de 13,7 mg/dl. ¿Está justificada la sintomatología?
- 104.** ¿Qué tratamiento inmediato se llevaría a cabo?
- 105.** ¿Qué cuidados de enfermería estarían indicados?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

- 235. La administración conjunta de tetraciclinas y calcio no está recomendada porque:**
- Se puede originar hipercalcemia.
 - Se origina hipocalcemia.
 - Se disminuye la absorción intestinal de las tetraciclinas.
 - Pueden aparecer molestias gastrointestinales.
 - No está contraindicado su uso conjunto.
- 236. Entre las reacciones adversas que se pueden presentar con la vitamina D se encuentran:**
- Las vitaminas no producen efectos adversos.
 - Hipercalcemia derivada de la sobredosificación.
 - Hipocalcemia.
 - Hiper glucemia.
 - Fracaso renal.
- 237. La respuesta falsa con respecto a la calcitonina es:**
- Interviene en la regulación del metabolismo del calcio.
 - Se opone a la acción hiperglucémica de la parathormona.
 - Se administra por vía oral.
 - Produce hipocalcemia.
 - Inhibe la resorción ósea.
- 238. La biodisponibilidad de los bisfosfonatos por vía oral es:**
- Muy buena, se absorben en un 80-90%.
 - Buena, su absorción es del 50%.
 - No se absorben por vía oral.
 - Es escasa, se absorben entre un 0,7-10%.
 - Ninguna es cierta.
- 239. Señalar cuál de los fármacos que citamos a continuación está indicado en las hipercalcemias producidas por las enfermedades malignas:**
- Zoledronato.
 - Etidronato.
 - Alendronato.
 - Tiludronato.
 - Risedronato.

240. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones del raloxifeno no es cierta?:

- a) Aumenta la masa ósea.
- b) Previene las fracturas vertebrales.
- c) Se administra por vía oral.
- d) Tiene efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico.
- e) Presenta una alta eficacia en la prevención de las fracturas de cadera.

HIPOLIPEMIANTES

S. Castells Molina y M. Hernández Pérez

OBJETIVOS

- Indicar qué pautas se deben seguir en el tratamiento de la dislipidemia.
- Conocer qué fármacos son los más indicados según el tipo de dislipidemia.
- Señalar qué fármacos pueden generar miopatías y cómo prevenirlas.

INTRODUCCIÓN

El concepto de hiperlipidemia o dislipidemia indica una concentración elevada de lípidos en sangre. Hay varios tipos de dislipidemias según la alteración lipídica; las más frecuentes son la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia.

La dislipidemia constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente (LDL alto ≥ 100 mg/dl, HDL bajo ≤ 40 mg/dl). Otros factores son: tabaquismo, hipertensión ($\geq 140/90$ mmHg), antecedentes familiares, sexo (masculino), edad (varones de edad ≥ 45 años y mujeres de más de 55 años), diabetes y obesidad.

El tratamiento de las dislipidemias se realiza según los valores de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y los objetivos terapéuticos serán más exigentes cuantos más factores de riesgo coexistan.

En primer lugar, se deben recomendar hábitos alimentarios y estilos de vida saludables. En la hipertrigliceridemia aislada o asociada a hipercolesterolemia, además de una dieta sana y equilibrada, se debe suprimir el consumo de alcohol y siempre es fundamental mantener un peso adecuado.

Si además de presentar dislipidemia, el paciente es diabético, las concentraciones plasmáticas de lípidos deseables son las siguientes: colesterol total < 200 mg/dl, triglicéridos < 150 mg/dl, LDL < 100 mg/dl y HDL > 40 mg/dl.

Las guías actuales de tratamiento de la hipercolesterolemia, con el objetivo de reducir el riesgo cardiovascular, se orientan en el descenso del cLDL y pasan a ser objetivos secundarios las modificaciones de cHDL y triglicéridos.

Se establece como consenso concentraciones de cLDL < 100 mg/dl en pacientes con elevado riesgo cardiovascular, así como en diabéticos. Sin embargo, la tendencia actual se centra en concentraciones cada vez más bajas de cLDL, hablándose de un valor inferior a 70 mg/dl.

En general, el tratamiento farmacológico en la hipertrigliceridemia aislada se lleva a cabo con fibratos. En la hiperlipidemia mixta, con predominio de colesterol elevado, se emplean estatinas.

CLASIFICACIÓN

Los principales fármacos hipolipemiantes son: *a*) fibratos; *b*) resinas secuestradoras de ácidos biliares; *c*) inhibidores de la HMG-C_oA reductasa, y *d*) inhibidores de la absorción de colesterol y otros.

Fibratos (bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil)

Mecanismo de acción. Estimulan los receptores nucleares PPAR- γ y aumentan la oxidación de los ácidos grasos en el hígado y músculo y, por tanto, disminuye la secreción hepática de lipoproteínas con alto contenido en triglicéridos. También aumentan la actividad de la lipoproteínlipasa muscular, de modo que se incrementa la lipólisis y, en consecuencia, la eliminación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

Acciones farmacológicas. Disminuyen las concentraciones de triglicéridos entre un 20 y un 50%, el cLDL disminuye entre un 5 y un 20% (puede experimentar un incremento en pacientes con altas concentraciones de triglicéridos) y aumentan el HDL entre un 10 y un 20%.

Farmacocinética. Se absorben bien por vía oral, se unen altamente a proteínas plasmáticas, se metabolizan por vía hepática y se eliminan principalmente por vía renal (tabla 41-1). El gemfibrozilo es el único fibrato que debe tomarse 30 min antes de la cena o el desayuno (si son dos dosis al día).

Efectos adversos. Los más frecuentes son *gastrointestinales*, también se pueden producir *cefaleas*, *fatiga*, *debilidad* y *exantema cutáneo*. Menos probables son las *mialgias* y *rabdomiólisis*. Se pueden producir *cálculos biliares*, *pancreatitis*, *arritmias*, *aumento de transaminasas* y *de creatinfosfocinasa (CPK)*, *trastornos hematológicos* (anemia, leucopenia) y *reacciones de hipersensibilidad*.

Interacciones farmacológicas. Pueden aumentar el riesgo de miopatía cuando se asocian a estatinas. Potencian la acción de los anticoagulantes orales e hipoglucemiantes orales, obligando en ocasiones al ajuste de dosis.

Aplicaciones terapéuticas. En *hipertrigliceridemias* y en la *prevención secundaria de la enfermedad coronaria*. Las dosis empleadas son para bezafibrato 600 mg/día, clofibrato

2.000 mg/día, fenofibrato 300-500 mg/día y gemfibrozilo 900-1.200 mg/día.

Cuidados de enfermería. Antes de iniciar el tratamiento farmacológico de todos los hipolipemiantes, se recomienda instaurar unos hábitos alimentarios y estilos de vida saludables y reducir los factores de riesgo cardiovascular (obesidad, diabetes, hipertensión, sedentarismo, tabaco). Se debe advertir al paciente de que si siente cansancio y dolor muscular lo comunique cuanto antes para modificar el tratamiento farmacológico si fuera necesario. También hay que motivarlo para que realice los controles analíticos prescritos.

Resinas secuestradoras de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, filicol)

Mecanismo de acción. Captan las sales biliares inhibiendo su absorción. Esto favorece la síntesis de sales biliares a partir de colesterol, lo que favorece su eliminación.

Acciones farmacológicas. Se produce disminución de LDL entre un 15 y un 30%, triglicéridos sin cambios o en aumento y aumenta las HDL entre un 15 y un 35%.

Farmacocinética. Puesto que no se absorben por vía oral, no ejercen efectos sistémicos. Sus efectos se evidencian a los 2 días de tratamiento, siendo máximos al mes. Las resinas deben tomarse 15 min antes de las comidas o bien justo después.

Efectos adversos. Los más frecuentes son los *gastrointestinales*, principalmente con flatulencia, estreñimiento y esteatorrea. También pueden producirse *cálculos biliares* y *colestasis*. Pueden secuestrar vitaminas liposolubles como la vitamina K, pudiendo provocar *hipoprotrombinemia*.

Interacciones farmacológicas. Disminuyen la absorción de numerosos fármacos como digoxina, warfarina, tiroxina, diuréticos tiazídicos y de alto techo, bloqueadores beta, ácido fólico y ascórbico, vancomicina, sales de hierro y vitaminas liposolubles.

Aplicaciones terapéuticas. En *hipercolesterolemias* en monoterapia o en combinación con estatinas. Las dosis empleadas son: colestiramina 12-24 g/día; colestipol, 5-30 g/día, y filicol, 3-12 g/día.

TABLA 41-1. Propiedades farmacocinéticas de los fibratos

Fármaco	Biodisponibilidad (%)	Unión proteínas plasmáticas (%)	t _{1/2} (h)	Vd (l)	ER (%)
Bezafibrato	100	94-96	2	17	50
Clofibrato	> 95	92-97	18-25	7-14	50
Fenofibrato		99	19-26	61	30
Gemfibrozilo	100	95	1,5	—	60

ER: excreción renal; t_{1/2}: vida media; Vd: volumen de distribución.

Cuidados de enfermería. Se debe advertir al paciente de los posibles efectos gastrointestinales, como la esteatorrea y en ocasiones de la presencia de cálculos biliares. Por otra parte, debido a las interacciones farmacológicas se recomienda administrar las resinas 1-2 h antes o 4 h después de otros fármacos.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: estatinas

Incluyen atorvastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina y pitavastatina.

Mecanismo de acción. Inhiben de forma reversible a la enzima HMG-CoA reductasa, necesaria para transformar el mevalonato en HMG-CoA, sustrato que es necesario para la síntesis hepática de colesterol.

Acciones farmacológicas. La reducción del cLDL es el efecto más importante, oscila entre el 25 y el 50%, los triglicéridos disminuyen entre 10 y un 20% y aumenta el cHDL entre un 5 y un 15%. La reducción dependerá de la dosis; a igualdad de dosis, la potencia de las estatinas de las que se dispone más experiencia clínica es la siguiente: rosuvastatina > atorvastatina > simvastatina > pravastatina = lovastatina > fluvastatina.

También poseen efectos pleiotrópicos (acciones beneficiosas en la pared arterial) que suponen un beneficio adicional a la reducción del cLDL, de modo que reducen la morbimortalidad cardiovascular y mortalidad global.

Farmacocinética. Se administran por vía oral, con absorción variable, se unen a proteínas, se metabolizan en el hígado y la eliminación es principalmente biliar (tabla 41-2). Las estatinas y fibratos (si es una sola dosis) deben tomarse por la noche, porque es cuando se produce la elaboración más alta. La única estatina que debe tomarse con los alimentos es la lovastatina, puesto que se absorbe mejor.

Efectos adversos. En general son bien toleradas, pueden provocar problemas *gastrointestinales*, *elevación de*

transaminasas y de *CPK*, *insomnio* y *cefaleas*. La *hepatotoxicidad* y la *miotoxicidad* son los efectos adversos más importantes. Con respecto a la hepatotoxicidad, es raro que se produzca el aumento de transaminasas en valores tres veces superiores a los normales. En general, la hipertransaminemia es reversible con la supresión del fármaco y raramente deriva a insuficiencia hepática.

En ocasiones, el paciente refiere debilidad, dolor, sin elevación de la creatinina, lo que se denomina *mialgia*; o bien la elevación de la creatinina es asintomática. Pero si existe sintomatología muscular y una elevación de la creatinina se trata de *miositis*, que se considera grave si supera 10 veces el límite superior de la normalidad. La *rabdomiólisis* es una enfermedad aguda, fulminante y letal. Se manifiesta por síntomas musculares, que se acompañan de mioglobinemia y mioglobinuria (orina de color anaranjado) y valores muy altos de creatinina (normalmente más de 100 veces el límite superior de normalidad), con afectación orgánica, como insuficiencia renal. En este sentido, la cerivastatina fue retirada del mercado por el aumento de casos notificados de rabdomiólisis.

En definitiva, la toxicidad muscular sucede con más frecuencia con dosis elevadas de estatinas, o bien por interacciones con fármacos que utilizan isoenzimas del citocromo P-450 para su metabolismo (salvo la pitavastatina) o determinadas situaciones clínicas (intervenciones quirúrgicas, enfermedades crónicas, como insuficiencia renal y diabetes).

Interacciones farmacológicas. Las resinas disminuyen la absorción de estatinas. Se aumenta la $t_{1/2}$ de estatinas con fármacos que se metabolizan por isoenzimas del citocromo P-450, fibratos, nicotínico, ciclosporina, antifúngicos azoles, antibióticos macrólidos (eritromicina), diltiazem, verapamilo, amiodarona, inhibidores de las proteasas del VIH, corticoides, aumentando el riesgo de rabdomiólisis. También aumenta el riesgo de miopatía el abuso de alcohol y el zumo de pomelo (más de un cuarto de litro diario).

TABLA 41-2. Propiedades farmacocinéticas de las estatinas

Fármaco	Biodisponibilidad (%)	EA	Unión proteínas plasmáticas (%)	EH (%)	$t_{1/2}$ (h)	ER (%)
Lovastatina	< 5	↑ 50%	95	> 70	2,5-3	30
Simvastatina	< 5	No	95	78-87	1,9-3	13
Pravastatina	17	↓ 30%	48	66	0,8-3	60
Fluvastatina	10-35	↓ 25-35%	> 99	68	0,5-2,3	6
Atorvastatina	12	↓ 13%	> 98	> 70	11-30	2
Rosuvastatina	75	No	> 90	90	20	10
Pitavastatina	> 60	No	96	< 66	11	< 2

EA: efecto de los alimentos en la biodisponibilidad; EH: extracción hepática; ER: excreción renal; $t_{1/2}$: vida media.

Aplicaciones terapéuticas. En *hipercolesterolemias graves* (en monoterapia o en combinación con resinas o con ezetimiba) y en hipercolesterolemia que no han respondido a otro tratamiento (lovastatina 10-80 mg/día, simvastatina 5-80 mg/día, pravastatina 5-40 mg/día, atorvastatina 10-80 mg/día y fluvastatina 20-80 mg/día, rosuvastatina 5-80 mg/día y pitavastatina 1-4 mg/día).

La reducción de las concentraciones de cLDL con una variación del 3% según las estatinas de las que se disponen de más estudios son: atorvastatina 10 mg (reducción 37%), simvastatina 40 mg (37%), lovastatina 40 mg (30%), pravastatina 40 mg (31%) y fluvastatina 40 mg (24%).

Cuidados de enfermería. Es fundamental que el paciente realice los controles analíticos recomendados para detectar posibles aumentos de transaminasas, CPK (indicador de miopatías) y oftalmológicos, en altas dosis producen cataratas en perros.

Se administran en dosis única por la noche, ya que corresponde a la mayor síntesis de colesterol.

Inhibidores de la absorción de colesterol: ezetimiba

Mecanismo de acción. No es del todo conocido. Pero presenta una acción selectiva, actúa en el intestino delgado inhibiendo la absorción de colesterol y su paso del intestino delgado al hígado.

Acciones farmacológicas. Su principal efecto es la reducción del cLDL en un 15%, entre un 5 y un 7% los triglicéridos y con poco cambio en el cHDL.

La combinación con estatinas permite una reducción del 50-70% del cLDL.

Farmacocinética. Se administra por vía oral y se absorbe de forma rápida. Su absorción no se ve alterada por los alimentos. Se une altamente a proteínas (99,7%), se metaboliza en el intestino delgado e hígado y se elimina por la bilis (78%). Su $t_{1/2}$ es de 22 h.

Efectos adversos. Presenta buena tolerancia y los efectos adversos son escasos, como *cefaleas, cansancio y problemas gastrointestinales* (náuseas, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento) y mialgia en tratamiento combinado con estatinas. Si bien es raro que se produzca, se han notificado algunos casos de rabdomiólisis, hepatitis, pancreatitis aguda y trombocitopenia.

Interacciones farmacológicas. Debido a que no se metaboliza por el citocromo P-450, las interacciones con otros fármacos son mínimas. Se reduce la concentración de ezetimiba con colestiramina o con antiácidos, pero con escasa significación clínica. Sin embargo, la ciclosporina y los fibratos aumentan las concentraciones de ezetimiba. Junto con fibratos se aumenta el riesgo de colestiasis.

En pacientes tratados con ezetimiba y anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina) se recomiendan controles del tiempo de protrombina o de la INR (*International Normalized Ratio*).

Aplicaciones terapéuticas. En monoterapia, la ezetimiba a dosis de 10 mg se utiliza en *hipercolesterolemia primaria* y en *la familiar heterocigota*, así como en *sitosterolemia homocigótica*. Se emplea en combinación con estatinas en hipercolesterolemia primaria, y permite reducir mejor las concentraciones de cLDL, así como las dosis de estatinas y, por tanto, sus efectos adversos.

La dosis recomendada es de 10 mg/día, sin precisar ajustes en insuficiencia renal y en ancianos, pero se debe evitar el uso en disfunción hepática moderada o grave.

Cuidados de enfermería. Se administra una dosis por la noche. Otra ventaja es que no precisa ajuste en ancianos, insuficiencia renal y hepática.

Otras sustancias hipolipemiantes

El ácido nicotínico es buen hipolipemiante, reduce un 25% las concentraciones de cLDL, un 20-50% las de triglicéridos y aumenta las HDL un 15-35%. Sin embargo, sus efectos adversos hacen que prácticamente no tenga utilidad en clínica (rubor facial, mareos, palpitaciones, trastornos gastrointestinales, hiperglucemia, hiperuricemia y hepatotoxicidad).

El torcetrapib es un fármaco que se encuentra en estudio, es un inhibidor de la proteína transportadora de ésteres de colesterol. Entre sus acciones farmacológicas destaca principalmente un incremento en torno al 50% de las concentraciones de cHDL, si bien provoca una disminución de un 17% de las concentraciones de cLDL.

Una nueva combinación que se está planteando en el tratamiento de la dislipidemia, es la combinación de torcetrapib y atorvastatina, si bien hay que confirmar su eficacia y seguridad en más estudios epidemiológicos.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- La primera recomendación terapéutica es la instauración de hábitos alimentarios y estilos de vida saludables, así como mantener un peso adecuado. En la hipertrigliceridemia aislada o asociada a hipercolesterolemia, se debe insistir en una dieta sin alcohol.
- Es conveniente recomendar que se realicen los controles analíticos indicados por el médico.

- Las estatinas y fibratos en dosis única se administran por la noche. La lovastatina se toma junto con alimentos. El gemfibrozilo se toma 30 min antes de la cena y del desayuno (si son 2 dosis). Las resinas se toman 15 min antes de las comidas. Se recomienda principalmente que la toma de medicación se realice con 150 ml de agua aproximadamente.
- En ocasiones, si los fármacos producen dolor abdominal, es preferible que se tomen con las comidas (salvo resinas y gemfibrozilo).
- Para reducir el estreñimiento de las resinas, se recomienda realizar ejercicio, beber al menos 2 l de agua, consumir de 2-3 piezas de fruta al día y dos raciones de verdura al día, una de ellas en crudo. Se deben evitar las bebidas gaseosas, puesto que producen flatulencia.
- Si el paciente presenta cansancio, debilidad, calambres y dolores musculares, se le debe indicar que acuda al médico con el fin de descartar posibles miopatías causadas por la medicación.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Adverse Drug Reactions Advisory Comité. Ezetimibe and muscle disorders. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin. 2005;24:15. Disponible en: <http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0508.htm>.
- Catapano A, Brady WE, King TR, Palmisano J. Lipid altering-efficacy of ezetimibe co-administred with simvastatin compared with rosuvastatin: a meta-analysis of pooled data from 14 clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1123-30.
- Cole P, Rabasseda X. Enhanced hypercholesterolemia Therapy: the ezetimibe/simvastatin tablet. *Drugs Today*. 2005;41:317-27.
- Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, Kamat SA, Fisher MD, Guyton JR, et al. Statin safety: an assessment using administrative claims database. *Am J Cardiol*. 2006;97:S61-8.
- Farnier M, Volpe M, Massad R, Davies MJ, Allen C. Effect of co-administering ezetimibe with on-going simvastatin treatment on LDL-C goal attainment in hipercolesterolemia patients with coronary heart disease. *Int J Cardiol*. 2005;102:327-32.
- Flórez J, Freijanes J. Fármacos hipolipoproteinémiantes. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 969-84.
- Insull W. Clinical utility of bile acid sequestrants in the treatment of dyslipemia: a scientific review. *South Med J*. 2006;99:257-73.
- Johnson SS, Driskell MM, Johnson JL, Dymment SJ, Prochaska JO, Prochaska JM, et al. Trans theoretical model intervention for adherence to lipid-lowering drugs. *Dis Manag*. 2006;9:102-14.
- Lima J, Fonollosa V, Chacon P. Selective Cholesterol absorption inhibition a newprospect in treatment of hipercolesterolemia. *Med Clin (Bar)*. 2005;125:16-23.
- Lozano JA. Dislipemias. Pautas para su abordaje terapéutico. *Of-farm*. 2005;24:100-8.
- Mantilla T, Alonso R, Mata P. Diagnóstico y tratamiento de las hiperlipemias familiares. *Aten Primaria*. 2004;34:557-64.
- Masana LL, Plana N. Planificación del tratamiento de la hipercolesterolemia orientada a la obtención de objetivos. *Med Clin (Bar)*. 2005;124:108-10.
- Mukhtar RY, Reid J, Reckless JP. Pitavastatin. *Int J Clin Pract*. 2005;59:239-52.
- Paoletti R, Bolego C, Cignarella A. Lipid and non-lipid effects of statins. *Handb Exp Pharmacol*. 2005;170:365-88.
- Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemia patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:585-6.
- Stone NJ, Bilek S, Rosenbaum S. Recent National Cholesterol education Program Adult treatment Panel II update: adjustments and options. *Am J Cardiol*. 2005;96:53E-59E.
- Rosenson RS. Low HDL-C: a secondary target of dyslipemia therapy. *Am J Med*. 2005;118:1067-77.
- Zareba G. Torcetrapib and atorvastatin: a novel combination Therapy for dyslipemia. *Drugs Today*. 2006;42:95-102.



CASOS CLÍNICOS

106. Mujer de 65 años, diabética, con antecedentes de hiperlipidemia grave que recibe tratamiento con gemfibrozilo 900 mg/día y atorvastatina 80 mg/día. ¿Cuándo deberían administrarse los fármacos citados?
107. En el caso anterior, la mujer acude al servicio de urgencias con un cuadro de debilidad y cansancio en miembros inferiores principalmente. Después de realizarse una analítica, destacan como parámetros más elevados, CPK y transaminasas. Se le practicó un estudio neurofisiológico en el que aparecía afectación miopática. Ante este cuadro clínico, ¿qué efecto adverso se ha producido?
108. ¿Qué recomendaciones terapéuticas debería dar la enfermera con el objetivo de minimizar los efectos adversos?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

- 241. Señalar cuál de las siguientes afirmaciones acerca de los fibratos es correcta:**
- a) Reducen de manera significativa las concentraciones de LDL y HDL, sin afectar a los triglicéridos.
 - b) La asociación con estatinas no aumenta el riesgo de rabdomiólisis.
 - c) Pueden dar lugar a la formación de cálculos biliares y colestasis.
 - d) Son los fármacos que más elevación de HDL provocan.
 - e) Disminuyen la acción de los anticoagulantes.
- 242. En hipertrigliceridemias graves, ¿qué fármaco podría utilizarse?**
- a) Fibratos.
 - b) Resinas.
 - c) Estatinas.
 - d) Estatinas y ezetimiba.
 - e) Las opciones c) y d) son correctas.
- 243. El riesgo de rabdomiólisis es un efecto adverso que puede producirse con:**
- a) Estatinas.
 - b) Estatinas y ezetimiba.
 - c) Estatinas y fibratos.
 - d) Estatinas y eritromicina.
 - e) Todas son correctas.
- 244. Señalar la respuesta correcta respecto a resinas secuestradoras de ácidos biliares:**
- a) Presentan buena absorción oral.
 - b) Provocan estreñimiento.
 - c) Deben administrarse por la noche.
 - d) Disminuyen las concentraciones de triglicéridos.
 - e) Todas son correctas.
- 245. Como efectos adversos provocados por estatinas, destacan:**
- a) Trastornos gastrointestinales.
 - b) Aumento de transaminasas.
 - c) Incremento de creatinfosfocinasa.
 - d) Miositis.
 - e) Todas son correctas.
- 246. Señalar la respuesta correcta sobre el fármaco ezetimiba:**
- a) Inhibe de forma irreversible a la enzima HMG-CoA reductasa.
 - b) No provoca rabdomiólisis.
 - c) Puede combinarse con estatinas.
 - d) No reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol.
 - e) Reduce de forma significativa las concentraciones plasmáticas de triglicéridos.

FÁRMACOS ANTIGOTOSOS

S. Castells Molina y M. Hernández Pérez

OBJETIVOS

- Señalar qué fármacos deben administrarse en la gota aguda y en la crónica.
- Indicar qué precauciones hay que tener en cuenta en la utilización de uricosúricos.
- Describir cómo debe hacerse la administración intravenosa de colchicina.

INTRODUCCIÓN

El ácido úrico procede del metabolismo de las purinas, tanto exógenas como endógenas. El exceso de ácido úrico provoca hiperuricemia, que puede estar relacionada con una superproducción o por una disminución de su excreción. La hiperuricemia se define como una concentración plasmática de uratos de 7 mg/dl. Las causas que pueden originar la misma son múltiples. Así, el aumento de la producción de ácido úrico puede estar relacionado con el tipo de alimentación (exceso de purinas, etanol, ingesta inadecuada de hidratos de carbono simples, ayunos), determinadas patologías (enfermedades linfoproliferativas) o determinados fármacos (ciertos antineoplásicos).

Por otra parte, se disminuye la eliminación renal de uratos con numerosos fármacos (ciclosporina, tiazidas, furosemida, etambutol, pirazinamida, levodopa, nicotínico) y también por determinadas patologías (insuficiencia renal, hipotiroidismo, obesidad).

CLASIFICACIÓN

Se clasifican en: *a*) inhibidores de la uricosíntesis (alopurinol, febuxostat); *b*) uricosúricos (probenecid, sulfipirazona), y *c*) antiinflamatorios (antiinflamatorios no esteroideos [AINE], colchicina y corticoides) y uricolíticos (uricasa).

Inhibidores de la uricosíntesis

Alopurinol

Mecanismo de acción. Disminuye la concentración sérica de uratos por tres mecanismos: *a*) inhibe a la enzima xantina oxidasa que convierte la hipoxantina en xantina, siendo esta última la que interviene en la formación de ácido úrico; *b*) aumenta la reutilización de las bases purínicas, inhibiendo de esta forma la síntesis *de novo* de los nucleótidos purínicos, y *c*) aumenta el consumo de fosforribosilpirofosfato sintetasa.

Acciones farmacológicas. A concentraciones pequeñas se comporta como inhibidor competitivo de la xantina

oxidasa, y a concentraciones elevadas como no competitivo, al igual que su metabolito oxipurinol. Como resultado disminuye la formación y las concentraciones de ácido úrico en sangre, orina y tejidos. Todo esto permite que los precipitados de uratos se disuelvan.

Otras acciones actualmente en fase de estudio están relacionadas con una mejoría en la isquemia, lesiones vasculares, enfermedades inflamatorias y en la insuficiencia cardíaca

Farmacocinética. Se administra por vía oral, presentando buena biodisponibilidad (80%), se metaboliza en su mayor parte en oxipurinol, que también es un inhibidor de la enzima xantinoxidasa y con una $t_{1/2}$ plasmática superior debido a su reabsorción renal, así la $t_{1/2}$ de eliminación del alopurinol es de 2-3 h y de 18-30 h para el oxipurinol. Presentan buena distribución y no se unen a proteínas plasmáticas. El alopurinol se elimina por vía hepática y renal y el oxipurinol por vía renal.

Efectos adversos. En general son escasos, los más frecuentes son los problemas gastrointestinales leves. Puede producirse un cuadro grave de hipersensibilidad principalmente en pacientes con insuficiencia renal, que se caracteriza por vasculitis con afectación cutánea grave, hepática y renal. Se puede prevenir su progresión desde el momento en que aparecen los primeros síntomas cutáneos suspendiendo inmediatamente el tratamiento.

Interacciones farmacológicas. Prolonga la vida media de probenecid. El probenecid incrementa la eliminación de oxipurinol y con ello se aumentan las dosis de alopurinol.

Inhibe la oxidación de 6-mercaptopurina y de azatioprina, debiendo disminuir las dosis a la cuarta parte. También disminuye la eliminación de teofilina y ciclofosfamida. Si se administra clorpropamida simultáneamente con alopurinol y existe una ligera insuficiencia renal, puede haber un riesgo aumentado de hipoglucemia. El alopurinol aumenta las concentraciones de anticoagulantes orales; por tanto, se recomienda ajustar las dosis. El alopurinol incrementa los efectos cutáneos provocados por ampicilina.

Aplicaciones terapéuticas. En *hiperuricemias* y en *profilaxis de la gota*, *tratamiento de la gota crónica*, *en profilaxis y nefropatía por ácido úrico*, *nefrolitiasis de ácido úrico*, *eliminación renal de ácido úrico superior a 700 mg/24 h*, *intolerancia a los uricosúricos* y en *determinados defectos enzimáticos (déficit de hipoxantina guanina fosforribosil transferasa)*. La dosis inicial suele ser de 100 mg/día y se aumenta de forma gradual en torno a 50 mg/mes hasta 300-400 mg/día si las concentraciones de ácido úrico no descienden. En circunstancias especiales, y si el paciente tiene una superficie corporal superior a 2 m² se puede llegar hasta 900 mg/día. En caso de insuficiencia renal aguda la dosis se reduce a 100-200 mg/día.

Cuidados de enfermería. Se recomiendan medidas higiénico-dietéticas, como controlar el peso, disminuir el

consumo de alimentos ricos en purinas, evitar el alcohol, así como los ayunos. Como medidas farmacológicas, es necesario vigilar las posibles interacciones farmacológicas.

Al inicio del tratamiento pueden desencadenarse ataques agudos de gota debido a la movilización de las reservas titulares de ácido úrico. Se previenen aumentando la ingesta de líquidos (más de seis vasos de agua, zumos, infusiones), alcalinizando la orina y administrando AINE o colchicina.

Febuxostat

Es un nuevo inhibidor de la xantinoxidasa que disminuye las concentraciones de ácido úrico en entre un 25 y un 70%. Se emplea a dosis de 80-120 mg/día en el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con gota. En general, es bien tolerado y presenta escasos efectos adversos. También representa una alternativa terapéutica en pacientes con hipersensibilidad al alopurinol, insuficiencia renal e insuficiencia hepática moderada. La profilaxis con colchicina o AINE reduce la posibilidad de ataques agudos de gota.

Fármacos uricosúricos

Se incluyen probenecid, sulfinpirazona y benzbromarona. Este último fármaco ha sido retirado del mercado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), así como la benziodarona y la asociación de benzbromarona con alopurinol, por haberse notificado reacciones hepáticas graves, algunas de ellas con riesgo de muerte. Sólo se utiliza la benzbromarona como monofármaco con «estrictas condiciones de uso». Esta especialidad se cataloga como de diagnóstico hospitalario y sólo puede realizar la primera prescripción un médico especialista en reumatología o nefrología.

Durante el tratamiento es necesario vigilar la función hepática y se debe informar al paciente que notifique e interrumpa el tratamiento si aparece cualquier signo o síntoma relacionado con daño hepático. Además, se debe solicitar el consentimiento informado antes de empezar el tratamiento.

Mecanismo de acción. Reducen la reabsorción de ácido úrico por el túbulo renal, favoreciendo de ese modo su eliminación.

Acciones farmacológicas. Disminuyen el ácido úrico en plasma y, por tanto, la aparición de crisis aguda de gota y sus complicaciones asociadas (tofos, nefropatía). A dosis bajas inhiben la secreción; por tanto, disminuyen la eliminación de ácido úrico. Sin embargo, a dosis altas disminuyen la reabsorción y de ese modo aumentan la eliminación de ácido úrico.

Recientes estudios muestran el poder uricosúrico de determinados fármacos como losartán, atorvastatina y fenofibrato, si bien hace falta más evidencia clínica para utilizarlos en la terapia de mantenimiento de la hiperuricemia.

Probenecid

Inhibe la secreción normal de varios fármacos (indometacina, metotrexato, difilina); sin embargo, aumenta la excreción de oxipurinol e inhibe la reabsorción de ácido úrico, por tanto aumenta su eliminación. Los salicilatos pueden interferir su efecto uricosúrico.

Se absorbe bien por vía oral, con un $t_{\text{máx}}$ de 2-4 h. La vida media depende de la dosis y oscila entre 5 y 8 h. Se elimina principalmente por vía hepática.

Los efectos adversos pueden ser gastrointestinales y reacciones de hipersensibilidad. Pueden aparecer reacciones adversas más graves, como anemia aplásica, síndrome nefrótico y necrosis hepática.

Sulfinpirazona

Presenta acción uricosúrica y es antiagregante plaquetario. Se absorbe bien por vía oral, se une altamente a proteínas plasmáticas (98-99%), su $t_{1/2}$ es de 3-5 h y se elimina por secreción renal. Como efectos adversos pueden aparecer trastornos gastrointestinales y de hipersensibilidad.

Benzbromarona

Presenta buena absorción oral, $t_{\text{máx}}$ de 1 h y su acción uricosúrica se prolonga 48 h (sulfinpirazona 10 h). Se metaboliza a nivel hepático. Como efectos adversos más frecuentes están los gastrointestinales y cálculos renales en casos de eliminación elevada de ácido úrico. Los casos más graves, tal como se ha comentado, son las reacciones hepáticas, incluso con riesgo de muerte.

Aplicaciones terapéuticas. En *hiperuricemias* y en *artritis gotosa*. La dosis usual de benzbromarona es de 40-80 mg/día en forma micronizada o 100-200 mg en forma convencional, sulfinpirazona 300-400 mg/día y probenecid 1-2 g/día.

Cuidados de enfermería. Es recomendable que el enfermo beba abundante líquido cuando se administran uricosúricos con el fin de evitar cálculos renales. Con la toma de medicación es aconsejable beber un vaso de agua y a lo largo del día 8 o 10 vasos.

Están contraindicados en pacientes con filtración glomerular < 80 ml/min, eliminación de ácido úrico mayor a 700 mg/24 h, cuando existen antecedentes de litiasis renal y en ancianos mayores de 60 años.

Los trastornos gastrointestinales pueden disminuirse si se administran con alimentos y/o antiácidos.

Es conveniente advertir al paciente de los posibles efectos adversos de la benzbromarona debido a su toxicidad hepática.

Colchicina

Mecanismo de acción y acciones farmacológicas. El mecanismo de acción no es del todo conocido. Posee acción antimitótica y acción antiinflamatoria selectiva para la

artritis gotosa aguda, es decir, no tiene acción antiinflamatoria en otros tipos de inflamación. Su acción se inicia en las primeras 24-48 h después de su administración oral y entre 6 y 17 h por vía intravenosa.

Farmacocinética. Se administra principalmente por vía oral, presenta buena absorción y se une poco a proteínas. Se metaboliza en un 80% por vía hepática y sufre efecto de primer paso. Su principal vía de eliminación es biliar y una pequeña cantidad se elimina por vía renal sin metabolizar (10-20%). La vida media varía entre 2 y 20 h. También puede administrarse por vía intravenosa.

Efectos adversos. Los más frecuentes son los *gastrointestinales* (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarreas), suelen ser los primeros síntomas de toxicidad y son los que marcan el límite en un ataque agudo de gota.

Otros efectos adversos que pueden aparecer son miopatías, alteraciones reversibles de los espermatozoides y leucopenia temporal.

En caso de sobredosificación en las primeras 24 h predominan las alteraciones gastrointestinales, con deshidratación y leucocitosis. Entre 24 y 72 h aparece depresión de médula ósea, insuficiencia renal, respiratoria, cardíaca y, finalmente, alopecia.

Aplicaciones terapéuticas. En el *ataque agudo de gota*, la vía de administración más empleada es la oral, se administra inicialmente 1 mg y se continúa con 0,5 mg cada 2 h hasta una dosis máxima de 8-10 mg. Normalmente el dolor remite en 24 o 48 h. El tratamiento debe suspenderse si aparecen náuseas, vómitos o diarrea o se supera una dosis total de 10-12 mg o cesa el dolor. Si se administra por vía intravenosa se emplean 1-2 mg en solución salina y se administra lentamente, más de 1 h y se repite con 1 mg a las 6 h si no se controlan los síntomas. La dosis de colchicina es de 2-3 mg/día.

También puede emplearse como *profilaxis en periodos asintomáticos* y *al inicio del tratamiento* con alopurinol y uricosúricos.

Cuidados de enfermería. Se debe informar al paciente de los posibles efectos adversos, dada la potencial toxicidad de la colchicina.

No debe administrarse en pacientes con patología renal o hepática.

La administración por vía intravenosa debe hacerse de forma lenta y diluida en suero fisiológico. Además, hay que evitar la extravasación, puesto que produce flebitis por necrosis tisular.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y corticoides

En la actualidad, debido a la toxicidad de la colchicina o bien porque a pesar de su utilidad se alcanza la dosis máxima y el dolor persiste, se pueden emplear los AINE o corticoides en los ataques agudos de gota.

Se pueden utilizar AINE clásicos (indometacina, 150-300 mg/día, naproxeno 500 mg/8 h, ibuprofeno

600 mg/6 h, entre otros) o bien los nuevos AINE inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), que presentan menos efectos adversos (v. cap. 14).

El tratamiento se inicia cuando aparecen los primeros síntomas y se mantienen hasta 24 h después de la resolución del cuadro.

En pacientes en los que está contraindicado el tratamiento con colchicina o AINE se pueden emplear los corticoides. Su utilización tanto en situaciones agudas como en crónicas requiere un estricto control por sus efectos adversos.

Los corticoides suponen otra alternativa farmacológica en una crisis aguda de gota, puesto que mejoran la sintomatología. Se pueden administrar por vía oral (prednisona 20-30 mg/día y luego dosis decrecientes hasta suprimir en 1 o 2 semanas), intramuscular (triamcinolona 60 mg en dosis única, o bien repartidos en 24 h si es nece-

sario), e intraarticular (triamcinolona o metilprednisolona 10-40 mg en articulaciones grandes y 5-20 mg en pequeñas articulaciones).

Para ser administrados por vía intraarticular deben cumplirse las siguientes condiciones: diagnóstico de gota cierto, ausencia de infección y habilidad en la técnica de administración.

La vía intraarticular puede ser de utilidad en determinados pacientes mayores, con insuficiencia renal o úlcera péptica (v. cap. 35).

Uricolíticos (uricasa)

En ciertos pacientes se ha empleado la enzima uricasa vehiculizada con polietilglicol (PEG-uricasa) que interviene en el catabolismo del ácido úrico a alantoina.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Se recomiendan medidas preventivas como: alcanzar un peso saludable, realizar una dieta equilibrada, evitar los ayunos, alimentos ricos en purinas y alcohol.
- Controlar las posibles interacciones farmacológicas que aumentan las concentraciones de ácido úrico (diuréticos de asa, salicilatos en bajas dosis, etambutol, levodopa).
- El tratamiento de las crisis agudas de gota se puede realizar con AINE, colchicina o corticoides.
- Los efectos adversos de los AINE frente a colchicina y corticoides son menores y, por tanto, una buena opción terapéutica en las crisis agudas.
- Si se administra colchicina por vía intravenosa debe hacerse de forma lenta y diluida en suero fisiológico. Se debe evitar la extravasación por el riesgo de necrosis tisular.
- El tratamiento de fondo cuando han existido varias crisis agudas y en situaciones en las que se manifiesta la gota crónica se realiza con fármacos uricosúricos y/o inhibidores de la uricosíntesis.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Daskalopoulou SS, Tzouvaras V, Mikhailidis DP, Elisaf M. Effect on serum uric levels of drugs prescribed for indications other than treating hyperuricemia. 2005;11:4161-75.

Hoskison TK, Wortmann RL. Advances in the management of gout and hyperuricemia. Scand J Rheumatol. 2006;35:251-60.

Lee SJ, Terkeltaub RA. New developments in clinically relevant mechanisms and treatment of hyperuricemia. Curr Rheumatol Resp. 2006;8:224-30.

Lozano JA. Hiperuricemia y gota. Offarm. 2004;23:82-9.

Markel A. Allopurinol-induced DRESS syndrome. Isr Med Assoc J. 2005;7:656-60.

Nuki G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. Arthritis Res Ther. 2006;8(Suppl 1):S1.

Pacher P, Nivorozhkin A, Szabo C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half century after the discovery of allopurinol. Pharmacol Rev. 2006;58:87-114.

Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. Arthritis Res Ther. 2006;8(Suppl 1):S2.

Schumacher HR. Febuxostat: a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase for the management of hyperuricemia in patients with gout. Expert Opin Investig Drugs. 2005;14:893-903.

Wortmann RL. Recent advances in the management of gout and hyperuricemia. Curr Opin Rheumatol. 2005;17:319-24.



CASOS CLÍNICOS

- 109.** Un hombre de 45 años de edad acude al servicio de urgencias con enrojecimiento, dolor e inflamación en el dedo gordo del pie derecho. Ante esta sintomatología y después de realizar el examen físico y las correspondientes pruebas de laboratorio, se le diagnostica un ataque agudo de gota y se prescribe colchicina por vía intravenosa. ¿Cómo debe el personal de enfermería administrar el fármaco?
- 110.** En el caso anterior, el paciente empieza a tener náuseas, vómitos y dolor abdominal. Además, la sintomatología del dolor agudo de gota no revierte a pesar de haber administrado una dosis de 3 mg/día de colchicina. ¿Qué actitud se debe tomar ante este cuadro? ¿Existen otras alternativas farmacológicas?
- 111.** Después del alta hospitalaria, se prescribe alopurinol al paciente y al inicio del tratamiento colchicina. ¿Qué recomendaciones terapéuticas como enfermera debería dar al paciente?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

- 247. La respuesta correcta respecto al alopurinol es:**
- Se administra por vía oral.
 - Se puede administrar por vía oral e intravenosa.
 - Se utiliza en el tratamiento de la gota aguda.
 - Es uricosúrico.
 - Las opciones b) y d) son correctas.
- 248. Entre los efectos adversos del alopurinol destacan:**
- Problemas gastrointestinales.
 - Necrosis tisular.
 - Síndrome de hipersensibilidad.
 - Las opciones a) y b) son correctas.
 - Las opciones a) y c) son correctas.
- 249. Al inicio del tratamiento con alopurinol pueden desencadenarse ataques agudos de gota que se pueden prevenir:**
- Administrando dosis elevadas.
 - Aumentando la ingesta de líquidos.
 - Acidificando la orina.
 - Administrando antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
 - Las opciones b) y d) son correctas.
- 250. Señalar la opción correcta respecto a la colchicina:**
- Posee acción antiinflamatoria selectiva.
 - Es de utilidad en el ataque agudo de gota.
 - Sólo se administra por vía oral.
 - Las opciones a) y b) son correctas.
 - Todas las opciones son correctas.
- 251. Como efectos adversos de la colchicina destacan:**
- Trastornos gastrointestinales.
 - Depresión medular.
 - Alopecia.
 - Las opciones a) y c) son correctas.
 - Todas son correctas.

252. ¿Qué fármacos pueden administrarse en un ataque agudo de gota?:

- a) AINE inhibidores selectivos de la COX-2.
- b) Corticoides por vía oral.
- c) Corticoides por vía intraarticular.
- d) Las opciones a) y c) son correctas.
- e) Todas son correctas.

INTRODUCCIÓN A LA TERAPIA ANTIBACTERIANA

J.A. González Correa, M.M. Arrebola Ramírez, E. Blanco Reina y J.P. de la Cruz Cortés

OBJETIVOS

- Establecer los criterios para el adecuado estudio farmacológico de los antibióticos.
- Resumir las propiedades de los distintos antibióticos y su aplicabilidad clínica.

INTRODUCCIÓN

La farmacología antiinfecciosa es la que se ocupa del estudio de los fármacos capaces de destruir o inhibir el desarrollo de los gérmenes vivos productores de infecciones. Se pueden clasificar en dos grandes grupos: *a)* antiinfecciosos locales o antisépticos, y *b)* antiinfecciosos sistémicos o quimioterapéuticos.

Un fármaco quimioterapéutico es una sustancia de composición química definida (se excluyen sueros, vacunas y gammaglobulinas) que, introducida en el organismo (se excluyen antisépticos), puede destruir o inhibir la proliferación de un patógeno vivo productor de enfermedad. La mayoría de los quimioterapéuticos se obtienen en la actualidad por síntesis química; sin embargo, algunos quimioterapéuticos proceden de hongos o bacterias y reciben el nombre de antibióticos.

Los quimioterapéuticos se clasifican atendiendo al tipo de patógeno vivo sobre el cual actúan: antibacterianos, antivíricos, antifúngicos, y antiparasitarios (protozoos, helmintos y artrópodos).

A continuación seguiremos el esquema que se va a emplear en los capítulos relativos a la antibioterapia, recogiendo, a modo de esquema, los aspectos más interesantes a considerar.

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBACTERIANOS

Se presenta en la tabla 43-1.

ACCIÓN ANTIMICROBIANA

Según el tipo de efecto que el antibiótico ejerza sobre el microorganismo, distinguimos dos tipos: *a)* antibióticos bacteriostáticos, aquellos que a las concentraciones alcanzables en el hombre inhiben el crecimiento, pero el microorganismo sigue viable y cuando se retira el antimicrobiano reinicia su multiplicación, y *b)* antibióticos bactericidas, que poseen un efecto irreversible, es decir, ejercen una acción letal sobre los microorganismos.

TABLA 43-1. Escala de Hoehn y Yahr

Betalactámicos	Penicilinas <ul style="list-style-type: none"> • Penicilinas naturales (penicilina G) • Penicilinas de espectro ampliado (amoxicilina) • Penicilinas antiestafilocócicas (cloxacilina) • Penicilinas antipseudomonas (piperacilina) Cefalosporinas <ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporinas de primera generación (cefazolina) • Cefalosporinas de segunda generación (cefuroxima) • Cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona) • Cefalosporinas de cuarta generación (cefepime) Carbapenemes (imipenem) Monobactanes (aztreonam) Inhibidores de betalactamasas (ácido clavulánico)
Aminoglucósidos	Gentamicina
Macrólidos y cetólidos	Macrólidos de 14 átomos de carbono (eritromicina, claritromicina) Macrólidos de 15 átomos de carbono (azitomicina) Macrólidos de 16 átomos de carbono (espiramicina) Cetólidos (telitromicina)
Quinolonas	Quinolonas de primera generación (ácido nalidíxico) Quinolonas de segunda generación (ciprofloxacino) Quinolonas de tercera generación (levofloxacino) Quinolonas de cuarta generación (moxifloxacino)
Tetraciclinas	Doxiciclina
Amfenicoles	Cloranfenicol
Sulfamidas	Cotrimoxazol
Tuberculostáticos y antileproso	Isoniacida Dapsona
Lincosamidas	Clindamicina
Glucopéptidos	Vancomicina
Oxazolidinonas	Linezolid
Estreptograminas	Quinupristina Dalfopristina
Nitroimidazoles	Metronidazol
Polipéptidos	Polimixinas Bacitracina
Otros	Fosfomicina

Dentro de los *antibióticos bactericidas* podemos distinguir, a su vez: *a*) bactericidas de crecimiento, que sólo actúan sobre bacterias en crecimiento activo (fase logarítmica de la curva de crecimiento), son los betalactámicos, fosfomicina y vancomicina, y *b*) bactericidas permanentes, que actúan en cualquier fase de la vida bacteriana. Son aminoglucósidos y polimixinas.

En relación con la actividad antibacteriana alcanzada y sus parámetros farmacocinéticos (relación farmacodinamia/farmacocinética) podemos distinguir (tabla 43-2):

a) antibióticos con acción dependiente de la concentración, donde la actividad bactericida se alcanza cuando se obtienen concentraciones en el lugar de infección bastante mayores a la concentración mínima inhibitoria (CMI). La relación entre la $C_{m\acute{a}x}/CMI$ superior a 10 refleja una eficacia adecuada, y *b*) antibióticos con acción dependiente del tiempo, donde la concentración del antibiótico en el lugar de infección debe permanecer por encima de la CMI durante al menos la mitad del intervalo de administración ($t > CMI$).

TABLA 43-2. Índices de eficacia antibiótica. Relación farmacocinética/farmacodinámica

Con efecto dependiente de la concentración	Con efecto dependiente del tiempo
Aminoglucósidos	Betalactámicos
Quinolonas	Carbapenemes
Azitromicina	Monobactámicos
Claritromicina	Vancomicina
Telitromicina	Eritromicina
Daptomicina	Claritromicina
Metronidazol	Clindamicina

Otro concepto que se debe tener en cuenta es el denominado efecto postantibiótico: persistencia de la acción una vez que la concentración del antibiótico se encuentra por debajo de la CMI (tabla 43-3).

Mecanismo de acción

En líneas generales, los antibióticos actúan en virtud de los siguientes mecanismos de acción: inhibición de la síntesis de la pared bacteriana, alteración de la membrana citoplasmática, inhibición de la síntesis proteica, interferencia en la síntesis y/o metabolismo de los ácidos nucleicos y acción como antimetabolitos.

Espectro de actividad

Según el número de especies de microorganismos sobre los que un antibiótico sea capaz de ejercer su efecto,

TABLA 43-3. Efecto postantibiótico de algunos antibióticos

Grupo	En grampositivos	En gramnegativos
Penicilinas	Sí	No
Cefalosporinas	Sí	No
Carbapenemas	Sí	Sí
Aminoglucósidos	Sí	Sí
Glucopéptidos	Sí	—
Tetraciclinas	Sí	Sí
Macrólidos	Sí	Sí
Quinolonas	Sí	Sí

se clasifican en: *a*) antibióticos de amplio espectro, eficaces sobre un amplio rango de patógenos (p. ej., tetraciclinas y cloranfenicol), y *b*) antibióticos de espectro reducido, que sólo ejercen su acción de forma selectiva sobre alguna especie o género (p. ej., cloxacilina sobre estafilococos).

Desde el punto de vista práctico, la utilización indiscriminada y el mal uso (automedicación) de antibióticos de amplio espectro, condiciona la aparición de resistencias en la comunidad.

Mecanismo de resistencia

Se dice que un germen es resistente cuando la concentración necesaria de antibiótico para impedir el crecimiento o matar a la bacteria es notablemente más elevada de la que se puede alcanzar *in vivo*.

Los tipos de resistencia son: *a*) resistencia natural (p. ej., bacterias que carecen de pared frente a antibióticos cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana), y *b*) resistencia adquirida, que a su vez puede ser cromosómica, si el tipo de resistencia se debe a una modificación de la información genética del ADN cromosómico por mutación, o extracromosómica, donde existe adquisición de nueva información genética y se debe a un ADN extracromosómico, de replicación autónoma. Esta última se produce por alguno de los mecanismos de transferencia genética (transformación, transducción a través de un virus bacteriófago, conjugación mediada por plásmidos y trasposones).

En ocasiones la resistencia es inducida por la presencia del antibiótico, lo que aconseja el uso a dosis apropiadas y durante el tiempo necesario para evitarla. Por otra parte, la resistencia simultánea, presente en una cepa determinada, a varios antibióticos se denominada *resistencia cruzada*.

Los principales mecanismos de resistencia son: alteración del transporte del antibiótico al interior de la bacteria, alteración de la estructura del antibiótico mediante enzimas producidas por las bacterias, expulsión del antibiótico mediante un mecanismo activo, cambio en el lugar de fijación o en el punto de actuación del antibiótico y alteración del metabolismo bacteriano para evitar el efecto tóxico del antibiótico

FARMACOCINÉTICA

El conocimiento de la farmacocinética permite establecer la vía de administración y el esquema de dosificación. Los antimicrobianos varían extraordinariamente en su absorción, concentraciones séricas, difusión en los tejidos, distribución en el organismo, metabolismo, acumulación y excreción. En la tabla 43-4 se recogen algunas características farmacocinéticas de los antibióticos más utilizados.

Absorción

La biodisponibilidad del preparado es la que condiciona la vía de administración.

TABLA 43-4. Parámetros farmacocinéticos de los principales antibióticos

Fármaco	B (%)	Vd (l/kg)	PP (%)	t _{1/2} (h)
Penicilina V	60	0,3	50	0,5
Cloxacilina	50-70	0,15	94	0,5
Amoxicilina	80	0,4	20	1
Amoxicilina /ácido clavulánico	75	0,2	22	1
Ampicilina	40	0,3	20	0,8-1
Cefuroxima	50	0,2	40	1,4
Cefixima	25-50	0,11	70	3-4
Ceftibuteno	80	0,21	65	2-3
Doxiciclina	90-100	0,7	90	18
Eritromicina	35	0,72	40-90	1,5-2
Claritromicina	60	3,5	70	4-5
Azitromicina	40	23	10-50	11-48
Clindamicina	90	0,6-1,2	84	2,5-5
Metronidazol	90	0,7	20	7-8
Ciprofloxacino	75	2-3	30	4
Levofloxacino	> 95	1,4	40	7
Moxifloxacino	85	3	< 50	13

B: biodisponibilidad; Vd: volumen de distribución; PP: proteínas plasmáticas; t_{1/2}: semivida de eliminación.

Vía oral

Ofrece para estas sustancias la ventaja de comodidad por la posibilidad de autoadministración, constituyendo por tanto la vía ideal de administración. No obstante, su uso puede plantear varios problemas, como: *a*) posibilidad de inactivación a nivel gastrointestinal o por interactuar con los alimentos: la mayoría de los antibióticos ven disminuida su absorción en presencia de alimentos; así, los betalactámicos, tetraciclinas, rifampicina, macrólidos y afines, se deben administrar 1 h antes de las comidas o 4 h después, siendo especialmente destacable la disminución de la absorción observada al administrar tetraciclinas con leche, o lincomicina con bebidas edulcoradas con ciclamatos (tabla 43-5); *b*) resistencia a la acción de las secreciones digestivas, pero su absorción se ve disminuida debido a la gran polaridad de estos fármacos como los aminoglucósidos, polipéptidos y sulfonamidas; esto condiciona que estas sustancias no puedan ser utilizadas por esta vía en infecciones

TABLA 43-5. Efecto de la comida sobre la absorción de los principales antibióticos orales

Fármaco	Efecto
Penicilina V	Disminución
Cloxacilina	Disminución
Amoxicilina	Retraso
Amoxicilina/ácido clavulánico	Retraso
Ampicilina	Disminución
Cefuroxima	Aumento
Cefixima	=
Ceftibuteno	Retraso
Doxiciclina	= (salvo leche)
Eritromicina	Disminuye
Claritromicina	Aumenta
Azitromicina	Retrasa
Clindamicina	=
Metronidazol	Disminución
Cotrimoxazol	Disminución
Ciprofloxacino	Retraso (Antiácidos ↓)
Levofloxacino	= (Antiácidos ↓)
Moxifloxacino	Retraso

generales, pero se pueden utilizar en caso de infecciones gastrointestinales, y *c*) existen otros antibióticos, cuyas características moleculares les confieren estabilidad ante las secreciones digestivas y posibilitan su absorción. A este grupo pertenece la mayoría de los antibióticos, aunque los porcentajes de absorción varían mucho de unos a otros.

Vía intramuscular

Es la vía de elección en infecciones de mediana intensidad y en pacientes ambulatorios en los que es necesario administrar antibióticos con baja biodisponibilidad.

Vía intravenosa

Esta vía será la de elección en caso de una infección grave, pero tiene inconvenientes técnicos en cuanto a su administración, que sólo suelen resolverse si el paciente está ingresado en un hospital. En la actualidad se plantean dos variantes en la técnica de administración de un antibiótico por vía intravenosa: *a*) administración directa, que

presenta la ventaja de poca inactivación del antibiótico, al ser administrado en un corto espacio de tiempo. Es necesario identificar potenciales efectos adversos relacionados con la administración de antibióticos en bolo (flebitis, bloqueo neuromuscular), y *b*) administración mediante niveles constantes, el antibiótico es diluido en un volumen grande de solución intravenosa y se administra por vía intravenosa de una manera lenta y uniforme, que permite mantener unas concentraciones constantes en sangre.

Distribución

Difusión tisular. Algunos antibióticos, por sus características químicas, van a tener una serie de propiedades que les confieren una mayor difusión hacia órganos o tejidos específicos, lo que condicionará su uso (no todos los antibióticos atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que sólo aquellos que lo hagan podrán ser utilizados en infecciones que afecten el sistema nervioso central). A su vez, el paso de la barrera placentaria y/o lactaria y la presumible toxicidad del fármaco sobre el feto o el lactante, condicionarán su uso en estas situaciones.

Unión a proteínas. Es muy variable para cada familia de antibióticos, existiendo grupos que prácticamente no se unen nada (aminoglucósidos) y otros que lo hacen en más de un 95% (penicilinas antiestafilocócicas).

Metabolismo

Los antibióticos muy liposolubles sufren un proceso de biotransformación a nivel hepático, con el fin de conseguir una sustancia más hidrosoluble y de fácil excreción. Este proceso conlleva una disminución en el efecto farmacológico de esta sustancia, por lo que los metabolitos excretados por las vías naturales son inactivos y, por tanto, no aptos para combatir infecciones localizadas en estos órganos de excreción. La metabolización hepática supone la posibilidad de interacción con otros fármacos que utilicen este mecanismo de eliminación (en la mayoría de los casos el antibiótico actúa como inhibidor del metabolismo hepático, incrementándose la concentración plasmática del fármaco en cuestión).

Por el contrario, otros antibióticos, al no sufrir apenas biotransformación, son eliminados en su mayoría en forma activa, por lo que alcanzan altas concentraciones en los órganos de excreción (p. ej., los betalactámicos).

Eliminación

El conocimiento de la vía y forma de eliminación de los antibióticos posee una doble importancia: por un lado, podemos utilizar fármacos que se eliminen en forma activa, para tratar infecciones localizadas en los órganos de excreción y, por otro lado, la necesidad de modificar las dosis del antibiótico en el caso de una insuficiencia en la vía de eliminación, factor que se deberá tener muy en cuenta cuando se utilice un antibiótico particularmente tóxico, como es el caso de los aminoglucósidos.

EFECTOS ADVERSOS

Atendiendo a su procedencia se pueden clasificar en: *a*) efectos adversos dependientes de la bacteria; *b*) efectos adversos dependientes del antibiótico, y *c*) efectos adversos dependientes del huésped.

Efectos adversos dependientes de la bacteria

Superinfección. Cuando se administra un antibiótico no sólo va a afectar al germen productor de la infección, sino que también actuará sobre saprófitos, que desempeñan en el organismo funciones sintéticas o defensivas. Estos microorganismos se encuentran localizados fundamentalmente a nivel intestinal, bronquial y cavidades bucal y vaginal. Su destrucción puede originar dos tipos de efectos: *a*) si es leve, se originarán trastornos secundarios a la pérdida de la función que en condiciones normales realizan estas bacterias, originándose *deficiencias secundarias a la síntesis de algunas vitaminas* (fundamentalmente K y algunas del grupo B), y *b*) si es grave, es frecuente la aparición de una *sobreinfección o superinfección*, por gérmenes de la misma flora debido a la alteración del equilibrio por los antibióticos. Son particularmente frecuentes las superinfecciones por *Staphylococcus* spp., *Candida albicans* y *Clostridium difficile*, que pueden desarrollar cuadros localizados a nivel intestinal o sistémicos.

La aparición de este tipo de efectos indeseables viene condicionada por dos factores; por un lado, el espectro del antibiótico (a mayor espectro, mayor alteración de la flora) y, por otro lado, la vía de administración, siendo frecuentes cuando se utiliza la vía oral con antibióticos que no tienen una absorción alta, ya que la fracción no absorbida será la que realice el barrido intestinal. Consecuentemente, este tipo de complicaciones suele presentarse cuando se utilizan antibióticos de amplio espectro con mala absorción oral, como suelen ser las tetraciclinas.

Liberación de toxinas. Otro efecto indeseable derivado de la propia bacteria es la *liberación masiva de toxinas* por parte de ésta, efecto que es frecuente cuando se utilizan antibióticos potentes a altas dosis para el tratamiento de enfermedades producidas por gérmenes que contengan endotoxinas. Este tipo de efecto se denomina *reacción de Jacson-Herxheimer*, y se presenta con mucha frecuencia al utilizar penicilina G en el tratamiento de la sífilis.

Efectos adversos dependientes del antibiótico

Aparato digestivo. Consisten generalmente en *síndrome de intolerancia gástrica* con epigastralgia, náuseas, vómitos, etc. (son más frecuentes cuando se emplean sulfamidas, tetraciclinas, macrólidos).

Hígado. Algunos antibióticos (sulfonamidas, tetraciclinas, macrólidos, rifampicina, quinolonas) son potencialmente tóxicos a nivel hepático, por lo que en tratamientos prolongados es preciso vigilar la función hepática.

Riñón. Al ser el órgano encargado de la eliminación (en la mayoría de los casos) de los antibióticos, va a sufrir con mucha frecuencia lesiones a distintos niveles dependiendo del tipo de fármaco utilizado, así se pueden producir tubulopatías con los aminoglucósidos y polipéptidos, y litiasis renal al administrar sulfonamidas a altas dosis.

Sangre. Con el uso de antibióticos se pueden producir dos tipos de anemias por efecto tóxico directo: anemia por disminución de la vida media del hematíe (corresponde a la anemia hemolítica que se produce en algunos pacientes al administrarles sulfamidas), y anemia por disminución en la producción (secundaria a la administración continuada de cloranfenicol).

Sistema nervioso. A nivel periférico, el uso de aminoglucósidos puede originar *alteraciones en el VIII par craneal*. De la misma manera, el uso continuado de cloranfenicol y etambutol origina con frecuencia *lesiones del II par craneal*, determinando alteraciones de la visión que suelen ser reversibles y desaparecer al interrumpir el tratamiento. También podemos encontrar *polineuritis generalizadas*, que se suelen presentar con la utilización de isoniazida. Por otro lado, a nivel central, aunque no son frecuentes, algunos antibióticos pueden producir lesiones, como pueden ser los cuadros de *hipertensión craneal* (ácido nalidíxico y tetraciclinas) o *cuadros convulsivos* secundarios a la acción irritante del fármaco (carbapenemes, quinolonas, polipeptídicos).

Efectos adversos dependientes del huésped (idiosincrasia del paciente)

Idiosincrasia fisiológica. Indiscutiblemente, el período embrionario y las primeras edades de la vida constituyen un serio inconveniente para la administración de antibióticos, estando formalmente contraindicados todos los antibióticos que actúen sobre la síntesis proteica y sobre el ADN.

Idiosincrasia patológica. *Hipersensibilidad*, variable de un individuo a otro en cuanto a su gravedad, localización, etc. En general, podemos distinguir tres tipos diferentes dependiendo de la localización: *a)* localizadas en la piel, donde podemos encontrarnos desde manifestaciones banales (*urticarias*, *fotosensibilidad* típica de las tetraciclinas) hasta cuadros graves como *síndrome de Steven-Johnson* por sulfamidas; *b)* localizadas en un órgano diana, como puede ser la *anemia aplásica* como respuesta hipersensible al cloranfenicol, o *cuadros neumónicos* por hipersensibilidad a la nitrofurantoína y, *c)* generalizada con *shock anafiláctico*, particularmente frecuente con la penicilina (1/50.000-1/100.000 administraciones).

Otros efectos son: *insuficiencia renal* (valorar antes de administrar un antibiótico si el fármaco es nefrotóxico, en cuyo caso estaría contraindicada su administración, o si el antibiótico se elimina por vía renal, donde habrá que disminuir la dosis proporcionalmente al funcionalismo renal) e *insuficiencia hepática*, siguiéndose la misma metodología que en el caso de la insuficiencia renal.

ASOCIACIONES ENTRE ANTIBIÓTICOS

Los objetivos principales de las asociaciones de dos o más antibióticos son: *a)* aumentar el espectro bacteriano (de enorme interés en infecciones mixtas o de etiología desconocida); *b)* aumentar la actividad antibacteriana; *c)* evitar la aparición de resistencias (sobre todo importante en tratamientos prolongados), y *d)* evitar o disminuir la toxicidad de los antibióticos.

USO DE LOS ANTIBIÓTICOS EN SITUACIONES ESPECIALES

En este apartado se recogerán aquellos comentarios referentes al uso de antibióticos en situaciones fisiológicas o patológicas, en las que se requiere una elección específica del fármaco o un ajuste en su dosificación o en el tratamiento coadyuvante del paciente.

En concreto debemos identificar los que se exponen a continuación.

Embarazo

Es importante distinguir aquellos antibióticos que pueden ser utilizados durante el embarazo. En este sentido, se consideran seguros los siguientes: betalactámicos (cierta controversia con imipenem), eritromicina, azitromicina, espiramicina, clindamicina, fosfomicina, metronidazol y etambutol.

Lactancia

En condiciones normales, las concentraciones de antibióticos en la leche materna son bajas, aunque pueden causar trastornos gastrointestinales por disbacteriosis o estimulación del peristaltismo, además de algunos efectos específicos sobre el niño. Se desaconsejan los siguientes antibióticos: ácido nalidíxico, nitrofurantoína, sulfamidas (hemólisis en niños con defecto de glucosa-6-fosfato deshidrogenada), cloranfenicol (riesgo de anemia aplásica) y quinolonas (alteraciones en el cartílago de crecimiento).

Niños

En la mayoría de los casos se desaconsejan los antibióticos por las mismas alteraciones descritas en el apartado anterior. Los antibióticos sobre los que hay que extremar la precaución son: tetraciclinas, cloranfenicol, sulfamidas, nitrofurantoína, dapsona, aminoglucósidos y quinolonas.

Ancianos

Durante esta etapa de la vida será importante extremar la vigilancia con el uso de antibióticos, ya que las deficiencias en el aclaramiento de fármacos condiciona una mayor posibilidad de aparición de efectos indeseables.

Además, dada la capacidad interactuante de algunos grupos de antibióticos, deberá tenerse en cuenta la potencial polimedición del anciano.

Las insuficiencias renal y hepática condicionan un posible incremento de las concentraciones plasmáticas de los antibióticos y, por tanto, de su toxicidad. Por este motivo, habrá que extremar el cuidado en los pacientes que presenten insuficiencia renal o hepática.

FACTORES QUE DETERMINAN EL TRATAMIENTO CON ANTIBIÓTICOS

En el tratamiento de las enfermedades infecciosas es necesario tener en cuenta la interacción de tres elementos: microorganismo causante de la infección, paciente y, en el caso de las infecciones bacterianas, el antibiótico. Por ello es importante conocer, en función del tipo de infección y su localización, el germen causal epidemiológicamente más relacionado. Con esta premisa, como veremos posteriormente, se establece lo que se denomina tratamiento empírico. Además, será imprescindible conocer la existencia de otras comorbilidades en el paciente, que determinen la elección o ajuste en la dosificación del antibiótico (p. ej., insuficiencia renal o enfermedades graves concomitantes, como la insuficiencia cardíaca). Por tanto, el fármaco elegido deberá ajustarse al microorganismo, localización de la infección, gravedad del proceso infeccioso (determinará la elección de la vía de admi-

nistración) y las características del paciente (teniendo en cuenta factores fisiológicos, edad, embarazo, etc., y patológicos asociados).

Los antibióticos, por tanto, se pueden utilizar como tratamiento o profilaxis de infecciones.

Dentro del tratamiento distinguimos: *tratamiento empírico* (no se conoce con seguridad el tratamiento etiológico y se elige el antibiótico en función de variables ecológicas, demográficas, características de la infección, localización de ésta y características del paciente) y *tratamiento etiológico* (cuando se identifica a la bacteria causante de la infección, por la que se emplea el antibiótico que presente mayor sensibilidad frente a ella y mejor adecuación farmacocinética en relación con su localización y las características del paciente).

La profilaxis sólo debe realizarse en las siguientes situaciones: *a)* pacientes sanos expuestos o con alto riesgo de exponerse a bacterias exógenas que no forman parte de la flora saprófita humana en condiciones normales (niños en un colegio que han tenido contacto con un compañero con meningitis meningocócica); *b)* pacientes de alto riesgo que pueden desarrollar infecciones graves (pacientes inmunodeprimidos), y *c)* profilaxis quirúrgica en cirugías con un riesgo importante de contaminación o infección postoperatoria; en estos casos debe realizarse profilaxis preoperatoria, perioperatoria (en intervenciones prolongadas) o postoperatoria (sólo en casos de cirugía «sucias»).



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Los antibióticos producen un efecto de falsa seguridad en los pacientes, por lo que es necesario mantener especial vigilancia para detectar la aparición de efectos adversos que pueden ser graves.
- La administración de algunos antibióticos durante el embarazo, la lactancia y en la edad pediátrica puede estar contraindicada. Es importante conocer cuáles son estos antibióticos con el fin de poder disponer de información actualizada para los pacientes.
- Se deberá controlar la administración de antibióticos en pacientes ancianos, pacientes con insuficiencia renal o hepática por existir un mayor riesgo de toxicidad.
- La automedicación y el incumplimiento terapéutico suelen ser las principales causas de la aparición de resistencias bacterianas a los antibióticos, por lo que habrá que ejercer una labor de educación sobre los pacientes para evitar el problema.

BIBLIOGRAFÍA

- Bar-Oz B, Bulkowstein M, Benyamini L, et al. Use of antibiotic and analgesic drugs during lactation. *Drug Safety*. 2004;26: 925-35.
- Mensa J, Gatell JM, Azanza JR, Domínguez-Gil A, García JE, Jiménez de Anta MT. Guía de terapéutica antimicrobiana. Barcelona: Masson; 2005.
- Mediavilla A, Flórez J, García-Lobo JM. Farmacología de las en-

fermedades infecciosas: principios generales, selección y asociaciones de antibióticos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana*. 4.ª ed. Barcelona: Doyma; 2003. p. 1081-103.

González de la Puente, Calderón E, Varela JM, Medrano FJ. Uso empírico de antibióticos en procesos infecciosos de origen extrahospitalario. *Medicine*. 2006;9:3044-9.

Vallano A, Izarra A. Principios de la terapéutica antimicrobiana. *Medicine*. 2006;9:3196-203.



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

253. ¿Qué antibiótico está contraindicado durante el embarazo?:

- a) Amoxicilina.
- b) Azitromicina.
- c) Cefuroxima.
- d) Ciprofloxacino.
- e) Etambutol.

254. ¿Qué antibiótico puede administrarse durante la lactancia?:

- a) Cloranfenicol.
- b) Nitrofurantoína.
- c) Cotrimoxazol.
- d) Ciprofloxacino.
- e) Azitromicina.

255. ¿Qué antibióticos no presentan efecto postantibiótico sobre bacterias gramnegativas?:

- a) Penicilinas.
- b) Aminoglucósidos.
- c) Tetraciclinas.
- d) Macrólidos.
- e) Quinolonas.

256. ¿Qué antibiótico aumenta su absorción en presencia de alimentos?:

- a) Cloxacilina.
- b) Cotrimoxazol.
- c) Ceftibuteno.
- d) Claritromicina.
- e) Azitromicina.

257. ¿Qué antibiótico presenta mayor semivida de eliminación?:

- a) Azitromicina.
- b) Clindamicina.
- c) Moxifloxacino.
- d) Cefuroxima.
- e) Gentamicina.

258. ¿Qué antibióticos están contraindicados en niños?:

- a) Ciprofloxacino.
- b) Cloxacilina.
- c) Vancomicina.
- d) Azitromicina.
- e) Cefuroxima.

ANTISÉPTICOS

E. Martín Montañez, E. Blanco Reina, E.I. Márquez Romero y J. Pavía Molina

OBJETIVOS

- Describir conceptos generales sobre la asepsia y la antisepsia.
- Señalar las diferencias entre desinfección, esterilización y el papel que desempeñan los antisépticos en cada una de ellas.
- Conocer los mecanismos de acción generales de los antisépticos y desinfectantes.
- Conocer la importancia del correcto uso de los antisépticos para evitar la aparición de infecciones.
- Valorar la utilización de distintos antisépticos en distintas situaciones clínicas.
- Detectar las posibles reacciones adversas que pueden aparecer con el uso de los antisépticos y las principales medidas a tomar por el personal de enfermería en el manejo de estos fármacos y cuidado de los pacientes tratados con ellos.

INTRODUCCIÓN

El creciente uso de técnicas invasivas como método diagnóstico, la existencia de intervenciones quirúrgicas particularmente críticas, la cada vez mayor y más larga presencia de enfermos en un estado de inmunidad muy comprometido, las largas estancias en hospitales, donde se dan las circunstancias idóneas para vehiculizar un germen de un paciente a otro son, entre otras, circunstancias en las que el seguimiento de un correcto *protocolo de desinfección y esterilización* marcan la diferencia entre altos y bajos índices de infección, lo que demuestra la gran importancia que tiene evitar la aparición de infecciones en el campo de la promoción y protección de la salud.

Desde el punto de vista del individuo, la piel y sus anejos son un foco permanente de infección, dada la cantidad y variedad de gérmenes que en ellos se alojan y la facilidad con que pueden penetrar en el organismo a través de incisiones, rozaduras o pinchazos; por ello, en todo procedimiento cruento (desde una inyección hipodérmica hasta una intervención de cirugía mayor) se contempla la aplicación de *antisépticos*.

Por otra parte, las sustancias descritas en este capítulo se emplean en el ámbito de la salud pública, tanto en la vigilancia y el control de calidad del agua potable para consumo público y usos recreativos, como en los tratamientos de las aguas residuales (agentes de saneamiento), o como preservantes de preparaciones farmacéuticas, cosméticos y productos alimentarios.

CONCEPTOS GENERALES

Antiséptico. Fármaco que destruye los microorganismos o impide su crecimiento, y se aplica externamente sobre los seres vivos o en cavidades en contacto con el exterior.

Desinfectante. Método o agente químico que impide la propagación de la infección, destruyendo los agentes patógenos antes de que se pongan en contacto con el ser vivo. Se emplean exclusivamente sobre objetos inanimados, aunque algunos desinfectantes pueden ser utilizados como antisépticos (a bajas dosis).

Esterilizante. Método o agente químico que, aplicado sobre un objeto inanimado, destruye cualquier forma de

vida conocida, sea patógena o no. Es interesante remarcar que en condiciones apropiadas, un desinfectante puede producir esterilización total.

Asepsia. Conjunto de maniobras y prácticas que tienen como finalidad impedir que el microorganismo se ponga en contacto con el huésped. Para ello se utilizan los esterilizantes y los desinfectantes dependiendo del objetivo a conseguir, existiendo tan sólo una diferencia cuantitativa.

Antisepsia. Conjunto de maniobras y prácticas que tienen como finalidad la destrucción o inhibición del desarrollo del microorganismo localizado en la superficie del cuerpo humano (piel y/o mucosas). Para ello se utilizan los *antisépticos* (fármacos).

Los métodos y/o sustancias empleadas con finalidad profiláctica con respecto al germen o microorganismo pueden ser:

Métodos usados para conseguir la asepsia. Podemos utilizar dos métodos cuya diferencia es puramente cuantitativa: *a)* desinfección, mediante la cual se destruyen fundamentalmente los gérmenes patógenos para el ser humano, utilizándose para ello los desinfectantes, y *b)* esterilización, que consiste en la destrucción total de todas las formas de vida patógenas o no para el ser humano, realizándose generalmente por medio de procesos químicos o físicos (calor seco, calor húmedo, radiaciones ionizantes). Es importante recordar que la diferencia entre esterilización y desinfección es puramente cuantitativa y que la asepsia se realiza exclusivamente sobre objetos inanimados, ya que su práctica sobre objetos animados (animales o humanos) es altamente tóxica.

Métodos usados para conseguir la antisepsia. Por medio de la antisepsia se intenta la destrucción o inhibición del desarrollo del patógeno localizado en la superficie del cuerpo humano (piel o mucosas en contacto con el exterior). Los *antisépticos* serán, pues, sustancias químicas que actúan localmente sobre un organismo vivo.

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Capacidad germicida. Un factor importante en un antiséptico es su capacidad de *destrucción de microorganismos*, al igual que la *rapidez* en el comienzo de la acción y la *actividad sostenida* de estas sustancias.

Características fisicoquímicas. La *liposolubilidad* favorece la actividad germicida, y en caso de aplicación sobre la piel facilita la penetración a través de la barrera epidérmica. La capacidad de *dispersión* es importante para los antisépticos aplicados sobre heridas y superficies erosionadas ya que la penetración a través de una escara depende en parte de dicha capacidad.

Toxicidad. Las concentraciones germicidas no deben provocar lesiones celulares locales, ni deben interferir en

las defensas orgánicas o en la cicatrización. La aplicación tópica de estas sustancias no debe acompañarse de toxicidad sistémica.

CLASIFICACIÓN

Los antisépticos y desinfectantes pueden clasificarse atendiendo a varios criterios, en la tabla 44-1 se recoge la clasificación según su estructura química.

MECANISMO DE ACCIÓN

La actividad destructora de gérmenes de los antisépticos y desinfectantes depende de uno o varios de los siguientes mecanismos de acción: coagulación y/o desnaturalización de proteínas, destrucción de la permeabilidad de la membrana bacteriana y alteración de sistemas enzimáticos bacterianos.

ACCIONES ANTIMICROBIANAS

En los antisépticos es más importante la actividad germicida que la actividad germistática, ya que si los microorganismos patógenos no son destruidos, una vez que el

TABLA 44-1. Clasificación de los antisépticos y desinfectantes según su estructura química

Grupo químico	Principios activos
Ácidos	Acético Benzóico Bórico Láctico
Alcoholes	Etilico Isopropílico
Aldehídos	Formaldehído Glutaraldehído
Biguanidas	Clorhexidina
Fenoles	Fenol Hexaclorofeno
Halogenados	Cloro Compuestos clorados Yodo Compuestos yodados
Metales pesados	Mercurio Plata Cinc
Oxidantes	Peróxido de hidrógeno Peróxido de benzoilo Óxido de etileno
Tensoactivos (detergentes)	Catiónicos

fármaco ha sufrido una dilución o ha sido inactivado por las secreciones o exudados corporales, éstos pueden recuperar su capacidad de desarrollo y causar infecciones potenciales.

Espectro de acción

En términos generales, los antisépticos y desinfectantes son sustancias activas sobre bacterias, hongos, virus y esporas. Dependiendo del espectro podemos dividirlos en: *a*) amplio espectro sobre bacterias, hongos y virus (aldehídos, compuestos halogenados, compuestos de plata y detergentes catiónicos), y *b*) reducido espectro (ácidos, alcoholes, clorhexidina, fenoles y peróxidos).

Potencia antimicrobiana

La potencia antimicrobiana de los antisépticos y desinfectantes es muy variable de un grupo a otro, ya que se pueden encontrar grupos muy potentes frente a bacterias, pero de escasa potencia frente a virus y hongos. En general, los más potentes son aldehídos, compuestos halogenados y clorhexidina.

EFECTOS ADVERSOS

Al ser los antisépticos sustancias de empleo local, los efectos adversos más importantes son las *irritaciones* que puede producir su uso, tanto en piel como en mucosas. Destacan como sustancias muy irritantes alcoholes, fenoles (salvo hexaclorofeno) y aldehídos, mientras que son poco irritantes peróxido de hidrógeno, ácido bórico, hexaclorofeno y detergentes catiónicos.

CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS

Ácidos

Los ácidos débiles liposolubles y pequeños penetran en la célula bacteriana y provocan una rotura de la membrana bacteriana.

Ácido acético. Su uso más extendido actualmente es como *callicida* y *antiverrugas* a una concentración del 0,2% en combinación con otros preparados tópicos como el ácido salicílico, aunque también se puede utilizar en *cateterización vesical* al 0,25% y en *apósitos quirúrgicos* al 1%. Las concentraciones al 5% se aplican en las *quemaduras extensas* con objeto de suprimir el desarrollo de *Pseudomonas aeruginosa*, que es considerablemente susceptible al mismo. Puede ser usado también en soluciones del 0,25-1% en *duchas vaginales* para tratar las infecciones causadas por *cándidas* y *tricomonas* y también como *espermicida*. A concentraciones más elevadas puede ser irritante para la piel y mucosas.

Ácido benzoico. Usado en la industria como *preservador de alimentos*, ya que al 0,1% impide el crecimiento bacte-

riano y fúngico. Puede aplicarse sin riesgos para la piel en altas concentraciones.

Ácido bórico. Bactericida y fungicida que se utiliza al 5% como *desodorante* y preventivo de infecciones cutáneas en *piel sana* (especialmente pliegues cutáneos), junto con otros antisépticos suaves como el óxido de cinc o resorcinol.

Ácido láctico. Se considera un emoliente hidratante que favorece la elasticidad cutánea, indicado a una concentración del 1% para el tratamiento de la *sequedad de la piel*, *ictiosis*, *dermatitis exfoliativa*, e *hiperqueratosis*. Se ha usado principalmente como *espermicida* al 1-2% y como antiséptico leve, pudiéndose usar con los mismos fines que el ácido acético. En concentraciones al 10% suprime las bacterias patógenas de la piel de los *neonatos*, disminuyendo el índice de infecciones.

Alcoholes

Etanol. Bactericida para todas las bacterias comunes, irregular como fungicida y virucida, y prácticamente inactivo contra esporas. El mecanismo de acción parece ser la precipitación de las proteínas bacterianas y la disolución de los lípidos de membrana. En la piel, una concentración del 70% elimina casi el 90% de las bacterias cutáneas en 2 min, siempre que el área se mantenga humedecida durante este tiempo. Aplicado en heridas o superficies desnudas no sólo empeora el daño, sino que forma un coágulo bajo el cual pueden crecer luego las bacterias, por ello *no debe utilizarse para desinfectar lesiones abiertas*. Hace aumentar las propiedades antisépticas de otros antisépticos como clorhexidina, hexaclorofeno, detergentes o yodo.

Isopropanol. Ligeramente más germicida que el etanol a la misma concentración, siendo efectivo en forma no diluida. Produce vasodilatación después de su aplicación y es usado como *vehículo* para otros compuestos germicidas, ya que aumenta su eficacia.

Aldehídos

Formaldehído. Bactericida efectivo contra hongos y virus, no corrosivo por lo que es ampliamente utilizado a concentraciones de 2-8% para *desinfección* de objetos inanimados como instrumentos quirúrgicos, aparatos que contengan goma o plástico, máquinas de hemodiálisis, endoscopios, etc. Al 20-30% posee propiedades astringentes, por lo que puede utilizarse en la *hiperhidrosis* aplicado sobre palmas y plantas, donde puede ser muy irritante y producir *hiperpigmentación* muy manifiesta. Por su acción precipitante de proteínas se usa en la *fijación de muestras biológicas*, así como en la *alteración de toxinas bacterianas* o *toxoides para vacunas*. La alteración de proteínas tisulares con formaldehído causa toxicidad local y provoca reacciones alérgicas.

Glutaraldehído. Es efectivo contra todos los microorganismos incluidas las esporas, superior al formaldehído, se

utiliza para *desinfección* y *esterilización* de instrumentos y puede ser eficaz en la *hiperhidrosis* (presentando los mismos efectos adversos que formaldehído). Se puede emplear también para la eliminación de *verrugas* al 5-10% en manos y pies.

Biguanidas

Clorhexidina. Biguanida de potente actividad antiséptica, considerado un *antiséptico quirúrgico* importante junto con yodopovidona, y el *antiséptico bucal* más utilizado en la actualidad. Es rápidamente bactericida (bacterias grampositivas y gramnegativas), pero no virucida, impide la germinación de las esporas, reduce su actividad en presencia de sangre y pus. El alcohol, pH neutro, temperatura elevada y las sales de amonio cuaternario incrementan su eficacia y posee una toxicidad reducida. Rara vez provoca reacciones alérgicas en la aplicación preoperatoria habitual, pero su uso prolongado (heridas, quemaduras leves, cavidades corporales) puede producir *dermatitis por contacto* y *fotosensibilidad*. Es el antiséptico de elección ante la *reacción de hipersensibilidad al yodo* y en mujeres *embarazadas*, *parto* o durante la *lactancia*. Se utiliza también como antiséptico en el ombligo del *recién nacido*.

Fenoles

Fenol. Fue la primera sustancia utilizada como antiséptico por Lister en 1867, es muy irritante, puede provocar incluso quemaduras. Su empleo a concentraciones mayores del 0,5% genera anestesia local. Es bacteriostático (0,02-1%), bactericida (1,6%) y fungicida (> 1,3%), pero no es esporicida. Se emplea fundamentalmente como *desinfectante* de bolsas y otros recipientes para fármacos, alimentos, etc.

Hexaclorofeno. Actualmente se utiliza poco, ejerce su efecto interrumpiendo la cadena de transporte electrónico bacteriana e inhibiendo otras enzimas ligadas a las membranas. Presenta acción bacteriostática y bactericida (necesitando para ello un período prolongado), siendo más eficaz contra bacterias grampositivas que contra gramnegativas. Se acumula en la piel, así aplicaciones diarias repetidas durante un período de 2-4 días provoca un reservorio de fármaco favoreciendo la protección bacteriostática entre aplicaciones. Puede producirse *toxicidad sistémica de tipo neurológico* y es *teratógeno*.

Parabenos. Poseen propiedades bactericidas y fungicidas a concentraciones bajas, utilizándose como *preservadores* en una gran variedad de preparados farmacéuticos. No producen toxicidad sistémica, aunque cuando se usan en preparados dérmicos, pueden causar *dermatitis por contacto*.

Resorcinol. Es bactericida y fungicida, pero su actividad es tres veces menor que la del fenol. Se emplea en el tratamiento de *afecciones bucofaringeas* como faringitis, amigdalitis, aftas orales, estomatitis aftosa, úlcera bu-

cal, no siendo aconsejable su aplicación sobre heridas abiertas.

Halogenados

Cloro y compuestos clorados. El cloro es un potente germicida que ejerce su acción en su forma elemental y como ácido hipocloroso no disociado (sus sales son las lejías), por lo tanto, su actividad bactericida dependerá del pH, siendo ésta diez veces mayor a pH = 6 que a pH = 9. Asimismo, es un amebicida, virucida y fungicida que se utiliza principalmente en el *tratamiento del agua*. El ácido hipocloroso también puede utilizarse como *desinfectante de material* al 5% y como *antiséptico* al 0,5% y pH neutro para *limpieza de heridas*. Los *cloróforos* son compuestos que liberan ácido hipocloroso lentamente, lo que parece aumentar su actividad germicida, se utilizan en la *desinfección de objetos* y en *cirugía*. Las *cloraminas* son sustancias inestables en agua que liberan lentamente cloro, se usan en el *tratamiento del agua* y raramente como *antisépticos* o *desinfectantes de material quirúrgico*.

Yodo y compuestos yodados. El yodo es bactericida (atacando de la misma forma bacterias grampositivas y gramnegativas), esporicida, fungicida, quisticida y virucida. Su actividad germicida se ve incrementada con etanol, que también aumenta su capacidad de dispersión y de penetración. Presenta una toxicidad muy baja comparada con su poder germicida, aunque en raros casos produce *reacciones de hipersensibilidad*. Su principal uso terapéutico es como *antiséptico en la piel íntegra*, donde es superior a cualquier otro agente cuando es empleado en forma de *tintura de yodo* (2% yodo y 2,4% yoduro sódico en etanol al 50%), ésta fue utilizada como antiséptico por primera vez por un cirujano francés en 1839 y ha sobrevivido al paso del tiempo por su eficacia, economía y baja toxicidad. Las *soluciones acuosas* al 0,5-2% de yodo con yoduro son apropiadas para *heridas* y *abrasiones* y una solución al 0,1% puede usarse para *irrigaciones*. Para la aplicación sobre las *mucosas*, una solución al 2% de yodo en glicerina obtiene resultados satisfactorios. Los *yodóforos* son complejos inestables de yodo elemental con una molécula transportadora que actúa como reservorio de liberación sostenida. En la *yodopovidona*, el yodo está unido con el nitrógeno pirrólico de la polivinilpirrolidona. Con esta sustancia disminuye la población bacteriana cutánea en aproximadamente un 85%, se emplea como *antiséptico sobre la piel* para el *lavado de manos* en el personal sanitario, *cepillado quirúrgico* estándar y *profilaxis de infecciones postoperatorias*. La yodopovidona tópica es generalmente efectiva en el *tratamiento de las quemaduras* y *heridas*, siempre que el tratamiento se inicie antes de la formación de escaras difíciles de penetrar. Se puede utilizar para *lavados vaginales* y también en la *desinfección de materiales*, *consultorios* y *servicios de urgencia*. Puede producir *dermatitis por contacto* y *reacciones alérgicas* en cuyo caso el antiséptico de elección será la *clorhexidina*. Se desaconseja el uso del yodo en el *embarazo*, *parto* y *lactancia* para evitar sobrecarga yodada en la madre (con el consecuente paso al niño) y en el *re-*

cién nacido porque puede provocar un *bloqueo transitorio del tiroides neonatal* con posibles repercusiones negativas para el desarrollo del recién nacido.

Metales pesados

Compuestos de mercurio. El cloruro de mercurio fue el primer mercurial utilizado como antiséptico y desinfectante, aunque debido a la toxicidad del mercurio fue sustituido por otros antisépticos. El *mercurio amoniacal* es todavía usado ocasionalmente como antiséptico en casos de *impétigo contagioso* y *piodermas superficiales*, para las escamas de la *psoriasis* y el *prurito anal*.

Compuestos de plata. Las sales inorgánicas de plata son altamente germicidas en solución (nitrato de plata al 0,1%). El *nitrato de plata* es empleado como agente *cáustico*, *antiséptico* y *astringente*. Los gonococos y las pseudomonas son sensibles a los iones de plata; por lo tanto, la solución oftálmica de nitrato de plata al 1% es utilizada rutinariamente en la *profilaxis de la oftalmia del recién nacido*. También puede aplicarse una solución al 0,5% en las *quemaduras extensas*, no provocando dolor ni hipersensibilidad, aunque por su bajo poder de penetración debe administrarse antes de que se formen escaras. Para el tratamiento de *úlceras aftosas* puede aplicarse una solución al 10% y la forma sólida de nitrato de plata endurecido (cáustico lunar) puede emplearse para la *cauterización de heridas* y *eliminación de tejido de granulación* y *verrugas*. La *sulfadiazina argéntica* se introdujo como sustituto del nitrato de plata para el tratamiento de *quemaduras extensas*. Penetra fácilmente en la escara, actúa sobre bacterias grampositivas y gramnegativas ejerciendo una marcada acción contra pseudomonas y frente a *cándidas*. No produce las alteraciones electrolíticas que provoca el nitrato de plata, aunque se utilice en zonas extensas, ni suele causar dolor, si bien puede originar *dermatitis*. También es utilizado en el *tratamiento de úlceras por presión infectadas*, donde está contraindicado el uso de antisépticos como yodopovidona, peróxido de hidrógeno o ácido acético por su alta toxicidad para los fibroblastos.

Compuestos de cinc. Tienen utilidad como astringentes, antitranspirantes, corrosivos y antisépticos leves. El *sulfato de cinc* se emplea en solución oftálmica al 0,25% para la *conjuntivitis angular*, y al 4% en preparaciones dérmicas para *tratar el acné*, *impétigo* y ciertas formas de *lupus*, también forma parte de preparados *antitranspirantes* y *desodorantes*. El *óxido de cinc* es utilizado como suave astringente y antiséptico en pomadas, polvos y pasta para el *tratamiento del eccema*, *impétigo*, *úlceras varicosas*, *intertrigo*, *psoriasis* y como *desodorante*. La *calamina* es una asociación de óxido de cinc (98%) y óxido férrico. El *piritionato de cinc* se utiliza al 1-2% para el tratamiento de la *seborrea* y *caspa*.

Agentes oxidantes

Peróxido de hidrógeno. Durante una gran época fue considerado antiséptico quirúrgico y doméstico por exce-

lencia, pero ha sido casi completamente abandonado sobre todo debido, entre otras causas, a su descomposición durante el almacenamiento. Su acción letal es mediada por el radical hidroxilo libre; la catalasa tisular provoca una rápida descomposición del peróxido de hidrógeno, fenómeno que protege las células (poco irritante), pero anula prematuramente la capacidad germicida del agente. Usado al 1,5% en solución salina es empleado para *disolver el cerumen*.

Peróxido de benzoilo. Libera lentamente oxígeno, lo que le confiere propiedades bactericidas especialmente contra bacterias anaerobias y microaerófilas. Es utilizado en el *tratamiento de úlceras por presión infectadas*, donde está contraindicado el uso de antisépticos como yodopovidona, peróxido de hidrógeno o ácido acético, ya que son citotóxicos para el nuevo tejido y su uso continuado puede provocar problemas sistémicos por su posible absorción en el organismo. También se usa en el tratamiento del *acné vulgar*.

Óxido de etileno. Germicida alquilante de amplio espectro que actúa frente a todos los microorganismos a temperatura ambiente. Se utiliza en la *esterilización de material termolábil* (instrumental de plástico, medicamentos, etc.), en los que no se puede utilizar la esterilización por calor.

Tensoactivos catiónicos

Los detergentes catiónicos son compuestos de amonio cuaternario, en su mayoría poseen actividad germicida débil y errática, principalmente sobre bacterias grampositivas y algo menos en gramnegativas, también actúan sobre algunos hongos y protozoos. El etanol aumenta la actividad germicida, de forma que las tinturas son más efectivas que las soluciones acuosas. El principal sitio de acción de estas sustancias parece ser la membrana celular, donde causan cambios en la permeabilidad. A concentraciones efectivas, poseen acciones detergentes, queratolíticas y emulsionantes, humedecen y penetran en los tejidos siendo relativamente poco irritantes para los mismos, aunque un uso continuado puede ocasionar *respuestas alérgicas*. Cuando se aplican en la piel pueden formar una película por debajo de la cual las bacterias consiguen sobrevivir. Presentan una acción bastante lenta que se ve disminuida por la presencia de pus, otro material orgánico, jabones y por ser absorbidos por distintos materiales, como las gasas y apósitos. Su uso ha disminuido a favor de otros antisépticos más eficaces, aunque pueden utilizarse en *piel intacta*, *pequeñas heridas* y *rozaduras*. Su uso actual más extendido es en la *limpieza de mobiliario, paredes, suelos y superficies*.

Otros antisépticos

Acetato de mafenido. Sulfamida también denominada sulfamilón, con espectro de acción similar a la de la sulfadiazina argéntica, particularmente eficaz frente a cepas sensibles de *P. aeruginosa*. Tiene gran poder de difusión y produce *dolor local*, *hipersensibilización* y *alteraciones electro-*

líticas. Se emplea como alternativa a la sulfadiazina argéntica en el *tratamiento de quemaduras*.

Antralina. Irritante suave con actividad antimicrobiana escasa que se emplea en el *tratamiento de psoriasis y dermatosis crónica*.

Calamina. Posee actividad adherente sobre la superficie de la piel, formando una capa protectora frente a agentes irritantes, se utiliza para el *alivio sintomático del prurito*, no debe aplicarse sobre heridas abiertas y puede producir *fotosensibilidad*.

Ictamol. Antiséptico con propiedades antiinflamatorias, se usa solo o combinado con otros antisépticos en *hemorroides, prurito anal, fisura anal y en dermatitis*.

Nitrofurazona. Presenta actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas y a algunos protozoos, desarrollando fácilmente resistencia a pseudomonas. Aplicada en forma tópica no produce dolor y no es citotóxica, aunque puede causar *dermatitis de contacto*. Se utiliza al 0,2% en forma de crema para el *tratamiento de quemaduras*.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Los antisépticos actúan localmente sobre un organismo vivo, persiguiendo una aplicación externa, local y no tóxica, por ello, los efectos adversos más importantes que producen son irritaciones de piel y mucosas. Tras la aparición de reacciones adversas, se debe interrumpir la aplicación y continuar el tratamiento con otro antiséptico menos irritante. Instruir al paciente en la no exposición al sol durante su aplicación.
- Los antisépticos más ampliamente utilizados en la práctica clínica son yodopovidona y clorhexidina, aunque en recién nacidos, mujeres embarazadas, parto y durante la lactancia el antiséptico de elección es la clorhexidina, al igual que ante una reacción de hipersensibilidad al yodo.
- Etanol como antiséptico y los preparados que contengan alcoholes como vehículo (para incrementar la eficacia de otros antisépticos) se pueden utilizar sobre piel íntegra, pero no sobre mucosas o piel erosionada, ya que son irritantes, y además en el caso de heridas favorecen la formación de coágulo bajo el cual pueden proliferar los microorganismos.
- En la limpieza de las úlceras por presión evitar el uso de antisépticos (yodopovidona, peróxido de hidrógeno, ácido acético, etc.) por su alta toxicidad para los fibroblastos. En caso de infección se pueden utilizar sulfadiazina argéntica o peróxido de benzoilo.
- En las quemaduras la regeneración del tejido quemado requiere que la herida esté limpia de tejido necrótico, se eviten las infecciones y se mantenga un ambiente húmedo. En función de su evolución se pueden utilizar para su tratamiento: yodopovidona, clorhexidina, nitrato de plata (que no penetran las escaras), sulfadiazina argéntica (fármaco de elección), acetato de mafenido (alternativa a la sulfadiazina) o nitrofurazona.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Ansotegui J, Knörr JI. Los antisépticos yodados no son inocuos. *Anales Españoles de Pediatría*. 2000;53:25-9.

Aschenbrenner D, Venable S. *Drug therapy in nursing*, 2.ª ed. Filadelfia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2006.

British National Formulary. *British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain*; Vol. 51, marzo 2006.

Brody TM, Larner JL, Minneman, KP. *Human Pharmacology. Molecular to clinical*. 3.ª ed. San Luis: Mosby; 1998.

Deglin J, Vallerand A. *Davis drug guide for nurses*, 9.ª ed. Filadelfia: FA Davis Company; 2005.

Flórez A, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología Humana*. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003.

Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman-Gilman A. *Goodman y Gilman's. Las bases farmacológicas de*

la terapéutica. 10.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2003.

Herrera JC, Santos FJ, Morgado J, Asencio JM. *Guía de práctica clínica para el manejo del deterioro de la integridad cutánea: úlceras por presión*. Granada, Asociación Andaluza de Enfermería Comunitaria; 2005.

Malseed RT, Goldstein FJ, Balkon N. *Pharmacology. Drug therapy and nursing considerations*. 4.ª ed. Filadelfia: Lippincott; 1995.

McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12:147-79.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmacología*, 5.ª ed. Madrid: Elsevier España; 2004.

Webster J, Osborne S. Preoperative bathing or showering with skin antiseptics to prevent surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19(2):CD004985.



CASOS CLÍNICOS

- 112.** En la unidad de diálisis del Servicio de Nefrología se han detectado algunos casos de infección en pacientes dializados. Ante el temor de que pueda existir una contaminación en el equipo se decide proceder a su desinfección, ¿qué sustancia se utilizaría para tal fin?
- 113.** En la visita domiciliar a un paciente inmobilizado se detectan úlceras por presión con posible infección, ¿cuál sería el tratamiento y cómo se podrían haber evitado las úlceras?
- 114.** Acude al servicio de urgencias un paciente con una quemadura en brazo y antebrazo izquierdos, producida por contacto con el asfalto al caer desde una motocicleta, ¿qué medidas se adoptarían para su tratamiento?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

- 259. Con respecto a la asepsia y la antisepsia, es cierto que:**
- La eliminación de todos los microorganismos presentes en la piel del paciente se consigue a través de la esterilización.
 - Un antiséptico a muy bajas concentraciones puede tener propiedades desinfectantes.
 - La diferencia entre esterilización y desinfección es puramente cuantitativa.
 - La antisepsia se realiza exclusivamente sobre objetos inanimados.
 - Con la utilización de los antisépticos se persigue una acción sistémica.
- 260. Un buen antiséptico debe de:**
- Provocar lesiones celulares locales.
 - Presentar rapidez en el comienzo de la acción y actividad sostenida.
 - Interferir con las defensas orgánicas.
 - Presentar actividad sistémica.
 - Retrasar el proceso de cicatrización.
- 261. Los alcoholes no aumentan las propiedades antisépticas de:**
- Clorhexidina.
 - Derivados yodados.
 - Hexaclorofeno.
 - Peróxido de hidrógeno.
 - Detergentes.
- 262. La yodopovidona es utilizada en:**
- Quemaduras.
 - Cepillado quirúrgico.
 - Heridas.
 - Lavados vaginales.
 - Todas las situaciones anteriores.
- 263. Con respecto a los antisépticos, es cierto que:**
- La clorhexidina es utilizada en el período perinatal.
 - El peróxido de hidrógeno no pierde actividad tras largo tiempo almacenado.
 - El alcohol etílico se debe utilizar sobre lesiones abiertas.
 - Los derivados yodados se utilizan en salud pública para el tratamiento de las aguas residuales.
 - Los compuestos de cinc se utilizan como antisépticos bucales.

264. De los siguientes compuestos, ¿cuál no se utiliza en el tratamiento de quemaduras?:

- a) Nitrato de plata.
- b) Nitrofurazona.
- c) Peróxido de benzoilo.
- d) Sulfadiazina argéntica.
- e) Acetato de mafenido.

SULFAMIDAS Y ANTILEPROSOS

E. Martín Montañez, A.J. García Ruiz, E.I. Márquez Romero y J. Pavía Molina

OBJETIVOS

- Presentar las limitaciones actuales en el uso sistémico de las sulfamidas.
- Conocer la utilidad de las asociaciones con trimetoprima y su importancia en la clínica.
- Valorar la importancia de las asociaciones para evitar o retrasar la aparición de resistencias a sulfamidas y antileprosos.
- Identificar los efectos adversos más frecuentes con la utilización de estos fármacos.
- Indicar los aspectos que a nivel de educación sanitaria deben tenerse en cuenta.

SULFAMIDAS

Son quimioterapéuticos bacteriostáticos sintéticos, cuyas indicaciones son actualmente limitadas. Su utilización disminuyó con la aparición de los antibióticos, a pesar de la comodidad de su empleo, bajo coste y relativa inocuidad; aunque se mantiene su uso en algunas infecciones, sobre todo en asociación fija con trimetoprima.

La clasificación de las sulfamidas se basa en sus características farmacocinéticas (tabla 45-1), y las combinaciones con trimetoprima reciben nombres específicos, como cotrimoxazol (combinación de trimetoprima con sulfametoxazol). La ventaja de estas asociaciones es que la administración conjunta de estos dos fármacos produce un marcado refuerzo (sinergia) de la actividad antibacteriana, lo que permite reducir las dosis, aumentar la eficacia, mejorar la tolerancia y disminuir el número de resistencias.

Mecanismo de acción

Las sulfamidas y la trimetoprima producen un efecto bacteriostático, al inhibir en bacterias en crecimiento la síntesis de ácido fólico (esencial para la síntesis de pre-

TABLA 45-1. Clasificación de las sulfamidas

De eliminación rápida ($t_{1/2} < 4-7$ h)	Sulfisoxazol Sulfadimidina
De eliminación media ($t_{1/2} = 11-24$ h)	Sulfametoxazol Sulfadiazina
De eliminación lenta ($t_{1/2} > 60$ h)	Sulfametopirazina Sulfadoxina
De acción intestinal (poco absorbibles)	Sulfasalazina Succinilsulfatiazol
De uso tópico	Sulfamilón (acetato de mafenido) Sulfadiazina ar-géntica

cursores de ARN y ADN) en dos etapas diferentes y por dos mecanismos distintos: las sulfamidas compitiendo con el ácido p-aminobenzoico (PABA) y la trimetoprima inhibiendo la enzima dihidrofolato reductasa bacteriana. No obstante, a pesar de que por separado ambos fármacos tienen un efecto bacteriostático, la administración conjunta produce un bloqueo secuencial de la vía de síntesis de ácido fólico en dos etapas diferentes, lo que genera un efecto bactericida.

Espectro de acción

Su espectro abarca una amplia variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas (entre las que destacan *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* y *Escherichia coli*), así como *Chlamydia*, *Nocardia*, *Plasmodium*, *Toxoplasma*, *Mycobacterium leprae*, *Histoplasma capsulatum* y *Pneumocystis carinii*. Son resistentes *Pseudomonas* spp. y *Proteus* spp.

Resistencia

La resistencia a las sulfamidas y a trimetoprima se presenta con relativa facilidad, y se genera principalmente por plásmidos. Sin embargo, la resistencia a cotrimoxazol (combinación) es menos frecuente y se desarrolla más lentamente. La resistencia no es cruzada con otros antiinfecciosos, pero sí entre las diferentes sulfamidas.

Farmacocinética

Todas se absorben bien en tracto intestinal, salvo las sulfamidas inabsorbibles, por lo que a excepción de las de uso tópico, la vía de elección para la administración de las sulfamidas es la oral. Por vía intravenosa producen con frecuencia flebitis y por vía intramuscular irritación local importante. Se distribuyen bien por todos los tejidos, atravesando la barrera hematoencefálica y la placentaria (no administrar durante el embarazo) y su unión a proteínas plasmáticas es variable (22-90%) con capacidad de desplazar a warfarina, metotrexato y anti-diabéticos orales de su unión a proteínas plasmáticas. Además, debe evitarse su administración en los últimos meses de embarazo porque compiten con la bilirrubina para unirse a las proteínas plasmáticas ocasionando hiperbilirrubinemia en el feto. Se metabolizan principalmente en el hígado mediante procesos de acetilación y glucuronidación, eliminándose tanto el fármaco activo como sus metabolitos por vía renal.

Efectos adversos

Los efectos adversos leves a moderados consisten en náuseas y vómitos, cefalea y depresión, puede aparecer cianosis por metahemoglobinemia. Se interrumpirá el tratamiento ante la aparición de hepatitis, reacciones de hipersensibilidad (síndrome de Stevens-Johnson, erupciones, fiebre, reacciones anafilácticas), mielodepresión y cristaluria

(propiciada por las sulfamidas menos solubles). La trimetoprima puede producir náuseas, vómitos, trastornos hematológicos y erupciones cutáneas.

Aplicaciones terapéuticas

Las sulfamidas, y más aún su asociación con trimetoprima, están indicadas en el tratamiento de infecciones respiratorias (de elección en neumonías por *P. carinii*, muy frecuente en pacientes VIH positivos y enfermedad pulmonar producida por *Nocardia*, también se utiliza en el tratamiento de bronquitis en las que no se puedan emplear penicilinas), quemaduras y úlceras por presión, infecciones urinarias, otitis medias, sinusitis agudas, en la disentería o shigelosis, en fiebre tifoidea y paratifoidea, infecciones gonocócicas. En combinación con la pirimetamina se utiliza para el tratamiento del paludismo fármaco resistente y la toxoplasmosis.

QUIMIOTERAPIA ANTILEPROSA

La lepra es una enfermedad infectocontagiosa, de evolución crónica producida por *M. leprae* o bacilo de Hansen. El tratamiento fundamental de la lepra es quimioterapéutico, con la finalidad de erradicar la infección en el paciente, impedir la transmisión a otras personas y tratar las complicaciones que puedan aparecer. El primer fármaco con eficacia demostrada en el tratamiento de la lepra fue la diaminodifenilsulfona (dapsona), que durante muchos años ha constituido el pilar básico sobre el que se ha sustentado el tratamiento de esta enfermedad; desgraciadamente, la monoterapia con dapsona ha favorecido la aparición de resistencias por parte de *Mycobacterium*, y esto ha llevado en la actualidad a la utilización de otros fármacos que han demostrado ser eficaces frente al bacilo de Hansen, como son la rifampicina (tuberculostático de acción antileprosa) y la clofacimina.

Dapsona

Es un derivado sulfamídico cuyo mecanismo de acción es similar al de las sulfamidas (su efecto es antagonizado por el PABA, por lo que probablemente actúe inhibiendo la síntesis de folato). Es esencialmente bacteriostático, aunque a las concentraciones que se alcanzan en los tejidos puede ser débilmente bactericida. Genera resistencias con facilidad, por eso no debe emplearse como agente único para el tratamiento de la lepra. Presenta buena absorción por vía oral, se tolera bien y se distribuye ampliamente por todos los tejidos donde se acumula (hígado, riñón, piel y músculos), sufre metabolización hepática y eliminación renal.

En general, los efectos adversos suelen ser ligeros y frecuentes, entre los que destacan las molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, anorexia); también producen mareos, cefaleas y, en ocasiones, una reacción de hipersensibilidad denominada «síndrome dapsona», que cursa con fiebre, dermatitis exfoliativa, neuropatía, ictericia con ne-

crisis hepática, linfadenopatías, metahemoglobinemia, agranulocitosis y hemólisis. Este cuadro se interpreta como una reacción brusca del sistema inmunitario y posiblemente guarde relación con las «reacciones leprosas» (exacerbación de las lesiones lepromatosas), que ocurren a lo largo del tratamiento. Deben ser tratadas, aunque por lo general no se debe reducir ni interrumpir la terapia antileprosa.

Rifampicina

Es uno de los quimioterapéuticos activos contra *Mycobacterium tuberculosis* (agente etiológico de la tuberculosis) que presenta acción sobre *M. leprae* (v. cap. 52).

Clofacimina

Colorante rojo violáceo con acción antiinflamatoria y antileprosa intermedia entre dapsona y rifampicina, que constituye el tratamiento de elección cuando aparecen resistencias o intolerancias a las sulfonas. Su mecanismo de acción puede estar relacionado con modificaciones en el ADN bacteriano. La absorción por vía oral es muy variable (10-70%), se distribuye por todos los tejidos alcan-

zando grandes concentraciones en las células del sistema reticuloendotelial, lo que hace que permanezca en el organismo durante mucho tiempo. Debido a su gran liposolubilidad, su excreción es lenta y se elimina principalmente por la bilis. El efecto antileproso que presenta es retardado y habitualmente no se aprecia hasta pasadas 6-7 semanas de tratamiento. Con respecto a sus efectos adversos, además de *trastornos digestivos*, puede producir *pigmentación rojiza en piel, conjuntivas y líquidos orgánicos*.

Utilización de los antileprosos

Para las formas paucibacilares (lepra con pocos bacilos que principalmente es de tipo tuberculoide, donde los macrófagos pueden destruir microorganismos intracelulares) y si el germen es sensible a la dapsona, se utiliza la asociación dapsona y rifampicina, manteniendo el tratamiento durante 6 meses, mientras que para tratar las formas multibacilares (lepra con numerosos bacilos principalmente de tipo lepromatoso, donde la acción de los macrófagos es bloqueada), se trata durante al menos 2 años con tres fármacos: dapsona, rifampicina y clofacimina (si la clofacimina no se tolera puede sustituirse por etionamida o protionamida).



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- En tratamientos prolongados con sulfamidas es preciso realizar análisis de sangre y orina, así como pruebas funcionales hepáticas y renales. Las complicaciones renales aparecen con menos frecuencia con la utilización de sulfamidas más solubles (sulfisoxazol).
- Es importante controlar la ingesta y eliminación de líquidos, y observar los síntomas relacionados con una posible alteración renal.
- Prestar atención a la aparición de dolores de cabeza intensos, rinitis, urticaria, conjuntivitis, estomatitis o exantema cutáneo, porque éstos son síntomas iniciales del desarrollo del síndrome de Stevens-Johnson (eritema multiforme grave), que puede ocasionalmente ser fatal. Si estos síntomas aparecen, conllevan la suspensión del tratamiento y deben ponerse en conocimiento del facultativo.
- Dado que las sulfamidas pueden ser inactivadas por la presencia de pus, sangre o detritus celulares, antes de realizar una aplicación tópica se debe proceder a una buena limpieza de las heridas.
- Explicar al paciente que debe evitar, en la medida de lo posible, las exposiciones prolongadas al sol, especialmente cuando se apliquen sulfamidas tópicas, para evitar la aparición de fotosensibilización.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Aschenbrenner D, Venable S. Drug therapy in nursing, 2.ª ed. Filadelfia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2006.
 British National Formulary. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Vol. 51, marzo 2006.
 Brody TM, Larner JL, Minneman, KP. Human Pharmacology. Molecular to clinical. 3.ª ed. San Luis: Mosby; 1998.
 Deglin J, Vallerand A. Davis drug guide for nurses. 9.ª ed. Filadelfia: FA Davis Company; 2005.

Flórez A, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003.
 Gorbach F. Los 5 minutos clave en la consulta sobre enfermedades infecciosas. 1.ª ed. española adaptada al 2006. Picazo JJ, editor ed. esp. Editorial Médica AWWWE; 2005.
 Grimwade K, Swingler GH. Cotrimoxazole prophylaxis for opportunistic infections in children with HIV infection. Cochrane Database Syst Rev. 2006;1:CD003508.
 Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman-Gilman A. Goodman y Gilman's. Las bases farmacológicas de

la terapéutica. 10.^a ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2003.

Malseed RT, Goldstein FJ, Balkon N. Pharmacology. Drug therapy and nursing considerations. 4.^a ed. Filadelfia: Lippincott; 1995.

Mensa PJ, Gatell JM, Azanza JR, Domínguez-Gil A, García JE, Jiménez de Anta MT, et al. Guía de terapéutica antimicrobiana. 16.^a ed. Barcelona: Elsevier-Masson; 2006.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacología. 5.^a ed. Madrid: Elsevier España; 2004.



CASOS CLÍNICOS

- 115.** Paciente infectado por el VIH, que acude aquejado de elevada fiebre, dolor muscular, y tos. Se pide una muestra de esputo y se determina que el agente causal de la enfermedad es *P. carinii*, ¿qué tratamiento farmacológico cree que le será prescrito por el médico?
- 116.** Una paciente embarazada de 6 meses, y diagnosticada con anterioridad de infección urinaria de vías bajas, acude a la consulta, donde refiere que desde ayer por la noche presenta la misma sintomatología urinaria que en la primera ocasión, por lo que decide automedicarse con el fármaco que se le prescribió anteriormente, cotrimoxazol. Además de recriminar su actitud por la automedicación, ¿qué consideraciones haría sobre el tratamiento antibiótico que está tomando?
- 117.** Un paciente en tratamiento con dapsona y rifampicina desde hace aproximadamente 2 meses refiere reacción inflamatoria exudativa y fiebre, ¿cree que debe atribuirse a una reacción adversa al fármaco y retirar inmediatamente el tratamiento?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

- 265. ¿Cuál de las siguientes sulfamidas es de uso tópico exclusivamente?:**
- Sulfametoxazol.
 - Sulfasalazina.
 - Sulfisoxazol.
 - Sulfadiazina argéntica.
 - Sulfametopirazina.
- 266. El mecanismo de acción de las sulfamidas y la trimetoprima da lugar a:**
- Inhibición de la síntesis proteica a nivel de los ribosomas.
 - Inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana.
 - Inhibición de la síntesis de ADN y ARN bacterianos.
 - Estimulación de la síntesis de proteínas tóxicas para la bacteria.
 - Rotura de la membrana celular bacteriana.
- 267. El cotrimoxazol es utilizado como tratamiento de primera elección en:**
- Paludismo.
 - Infección pulmonar por *Nocardia* spp.
 - Fiebre tifoidea.
 - Otitis media.
 - Disentería.
- 268. El uso de sulfamidas está contraindicado en:**
- Quemaduras y úlceras por presión.
 - Otitis media en últimos meses de embarazo.
 - Bronquitis.
 - Sinusitis aguda.
 - Toxoplasmosis.

269. Señale la afirmación correcta sobre el tratamiento de la lepra:

- a) Sólo deben tratarse las formas multibacilares.
- b) Sólo deben tratarse las formas paucibacilares.
- c) Uno de los tratamientos más utilizados es la monoterapia con dapsona.
- d) La monoterapia con clofacimina está indicada ante la intolerancia a dapsona.
- e) En todos los casos, e independientemente de los fármacos que se utilicen, se debe recurrir a la terapia combinada.

270. Señale la afirmación falsa con respecto a dapsona:

- a) Presenta efecto bacteriostático frente a *M. leprae*.
- b) Probablemente actúe inhibiendo la síntesis de folato.
- c) Presenta buena absorción por vía oral.
- d) Se acumula en los tejidos, principalmente en riñón, hígado, piel y músculo.
- e) Da lugar a leves molestias gastrointestinales y a pigmentación de piel, conjuntiva y líquidos orgánicos.

ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS (I): penicilinas y derivados

J.A. González Correa, E. Martín Auriolles, E. I. Márquez Romero
y J.P. de la Cruz Cortés

OBJETIVOS

- Identificar las distintas penicilinas más utilizadas.
- Identificar los antibióticos que constituyen el grupo de otros betalactámicos: carbapenemes y monobactámicos.
- Conocer las características farmacocinéticas, efectos adversos e interacciones de las penicilinas y otros betalactámicos de más amplia utilización.
- Conocer el espectro antibacteriano de las penicilinas y otros betalactámicos como base para entender la utilización de estos antibacterianos en las distintas enfermedades infecciosas.

INTRODUCCIÓN

Bajo la denominación de betalactámicos se agrupa a un número creciente de antibióticos cuyo origen se remonta a 1928, cuando Fleming descubrió que un hongo del género *Penicillium* producía una sustancia capaz de inhibir el crecimiento del estafilococo dorado.

La estructura química de estos compuestos es la siguiente:

1. Anillo betalactámico, común a todos los antibióticos de esta familia y de donde deriva el nombre genérico de todos estos compuestos. Esta semejanza estructural explica que los mecanismos de acción y de resistencia bacteriana sean semejantes.
2. Cabeza: que protege al anillo y que es distinta en penicilinas y cefalosporinas.
3. Cadena lateral: diferente para cada uno de los distintos compuestos, y que explica la diversidad de espectro bacteriano y de características cinéticas.

Tomando como base esta estructura química, los betalactámicos se clasifican en cuatro grandes grupos: *a*) penicilinas; *b*) cefalosporinas; *c*) inhibidores de betalactamasa (realmente no son betalactámicos), y *d*) otros betalactámicos (carbapenemes, monobactámicos).

La gran importancia de los betalactámicos en la terapia antiinfecciosa, sin duda los antibióticos más usados en la práctica clínica en la actualidad, se debe a su potente actividad antibacteriana, efecto bactericida, amplio espectro logrado para muchos derivados, existencia de preparados que resisten la inactivación enzimática bacteriana de las betalactamasas, factores farmacocinéticos favorables y producción de escasos efectos adversos.

PENICILINAS

Un anillo tiazolidínico unido a un anillo betalactámico y una cadena lateral de aminoácidos (alanina y beta-

dimetilcisteína) componen la estructura química de las penicilinas.

Clasificación

Existe un amplio número de penicilinas cuya clasificación clásica se recoge en la tabla 46-1. En la tabla 46-2 se agrupan las penicilinas en función a su espectro antimicrobiano.

Mecanismo de acción

Su acción bactericida tiene lugar tras la unión a las proteínas de unión de las penicilinas (PBP) de la membrana bacteriana, consiguiendo la inhibición de las etapas finales de la síntesis del peptidoglucano o mureína de la pared bacteriana. La pared celular es una cubierta rígida

presente en todas las bacterias salvo en los micoplasmas (microorganismos que por este motivo presentan una resistencia intrínseca a los betalactámicos). Esta pared protege a la bacteria de su alta presión osmótica, por lo que su destrucción conduce a la lisis de la bacteria.

Este mecanismo de acción se lleva a cabo en las siguientes fases:

1. Acceso del antibiótico a las zonas de fijación. El antibiótico tiene que atravesar diferentes estructuras externas de la bacteria, distintas para las bacterias grampositivas y gramnegativas, proceso que lleva a cabo por difusión a través de unos poros formados por unas proteínas denominadas porinas.
2. Unión o afinidad por los puntos de fijación. Una vez que el betalactámico alcanza la cara externa de la membrana citoplasmática, se produce la unión de éste con las proteínas receptoras que se encuentran en la cara interna de la pared. Estas PBP son enzimas que participan en las últimas fases de la síntesis del peptidoglucano de la pared bacteriana quedando inactivadas al unirse el betalactámico.

Como consecuencia de la unión de los betalactámicos a las PBP se alterará la pared bacteriana. En la destrucción de la bacteria participan varios factores:

1. La pérdida de la pared supone una incapacidad para resistir la elevada presión osmótica que existe en su interior.
2. Al alterarse la pared, la membrana citoplasmática permite el paso de agua desde el exterior, produciéndose además una pérdida de elementos intracelulares.
3. En la acción bactericida participan también activamente enzimas autolíticas que normalmente están inhibidas e incorporadas a la estructura de la pared, pero por acción de los betalactámicos se activan, son las peptidoglucano-hidrolasas.

Espectro de acción

Para facilitar la comprensión de este apartado seguiremos la clasificación desarrollada en la tabla 46-2.

Penicilinas estándares o bencilpenicilinas. Presentan un amplio espectro de actividad que incluye: cocos aerobios grampositivos, aerobios gramnegativos (*Neisseria meningitidis* y *Pasteurella multocida*), anaerobios (excepto *Bacteroides fragilis*) y *Treponema pallidum*.

Penicilinas resistentes a la penicilinasasa o penicilinas antiestafilocócicas. Se utilizan fundamentalmente para el tratamiento de infecciones producidas por *Staphylococcus aureus*. Poseen actividad frente a estreptococos, aunque no se consideran de primera elección. No presentan actividad frente a enterococos.

Penicilinas de espectro ampliado. Presentan mayor espectro de actividad que la penicilina G, principalmente

TABLA 46-1 Clasificación de las penicilinas

Penicilinas naturales	Penicilina G sódica Penicilina G potásica Penicilina G procaína Penicilina G benzatina
Penicilinas resistentes a ácidos	Penicilina V Feneticilina Propicilina
Penicilinas resistentes a betalactamasas o antiestafilocócicas	Meticilina Nafcilina Isoxazolilpenicilinas — Oxacilina — Cloxacilina — Dicloxacilina — Flucloxacilina
Penicilinas de amplio espectro o aminopenicilinas	Ampicilina Pivampicilina Bacampicilina Metampicilina Talampicilina Amoxicilina Hetacilina Epicilina Ciclacilina
Penicilinas de amplio espectro con actividad antipseudomonas	Carboxipenicilinas — Carbenicilina — Carindacilina — Carfecilina — Ticarcilina Ureidopenicilinas — Mezlocilina — Azlocilina — Piperacilina — Apalcilina
Amidinopenicilinas	Mecillinam Pivmecillinan
Penicilinas resistentes a betalactamasas de gramnegativos	Temocilina

TABLA 46-2. Clasificación de las penicilinas en función de su espectro de acción

Penicilinas estándar (gérmenes aerobios grampositivos y negativos, algunos anaerobios, excepto <i>Bacteroides fragilis</i> y <i>Treponema pallidum</i>)	Penicilina G (i.v.) Penicilina G procaína (i.m.) Penicilina G benzatina (i.m.) Penicilina V (v.o.)	
Penicilinas antiestafilocócicas	Meticilina (i.v.) Nafcilina (i.v.) Penicilinas isoxazólicas — Oxacilina (i.v.) — Cloxacilina (v.o.)	
Aminopenicilinas penicilinas de amplio espectro	Ampicilina (i.v., v.o.) Amoxicilina	
Penicilinas antipseudomonas (amplían el espectro antibacteriano de las aminopenicilinas a pseudomonas y <i>B. fragilis</i>)	Carboxipenicilinas — Carbenicilina (i.v.) — Ticarcilina (i.v.)	Ureidopenicilinas — Piperacilina (i.v.) — Azlocilina (i.v.) — Mezlocilina (i.v.)

i.m.: intramuscular; i.v.: intravenosa; v.o.: vía oral.

sobre bacterias grampositivas (activas frente a enterococo, no productor de betalactamasas, y *Listeria monocytogenes*), gramnegativas (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae* y *Salmonella typhi*).

Penicilinas antipseudomonas. Poseen el mismo espectro de actividad que el grupo anterior pero se amplía con la *Pseudomona aeruginosa*. Las ureidopenicilinas son activas frente a *B. fragilis*.

Resistencia

El mecanismo de resistencia a penicilinas, común al resto de los betalactámicos, se puede clasificar en cuatro tipos:

1. Bloqueo del transporte: los betalactámicos deben alcanzar las PBP en la cara externa de la membrana citoplasmática a través de las porinas. La pérdida de porinas altera el acceso de los betalactámicos a las PBP (constituye un mecanismo inespecífico de resistencia). A veces, se producen mutaciones en las porinas, principalmente de las bacterias gramnegativas, lo que impide el paso de los betalactámicos.
2. Mecanismo de expulsión: a través de bombas de expulsión las bacterias expulsan al espacio periplásmico a los betalactámicos (ocurre también con otros antibióticos).
3. Modificación de los sitios de acción. Un mecanismo habitual de resistencia a los betalactámicos, principalmente en bacterias grampositivas, es la producción de PBP con una afinidad más baja por estos antibióticos. Este mecanismo de resistencia puede ser anulado incrementando la dosis del betalactámico. Con mayor frecuencia se aíslan cepas de neumococos resistentes mediante este mecanismo.
4. Producción de betalactamasas. Constituye el mecanismo de resistencia más importante a los betalactá-

micos. Las betalactamasas son enzimas que hidrolizan el anillo betalactámico de estos antibióticos convirtiéndolos en compuestos biológicamente inactivos. Se han descrito cuatro tipos diferentes, A, B, C y D. Pueden ser producidas a partir de genes cromosómicos de las bacterias o transmitidas mediante plásmidos o trasposones. Pueden ser constitutivas o inducibles (necesitan la presencia del betalactámico para activarse). Las denominadas betalactamasas de espectro ampliado son aquellas pertenecientes a la clase A, que aumentan su espectro de actividad frente a betalactámicos (incluyendo monobactámicos y cefalosporinas de tercera generación) mediante mutaciones puntuales.

Farmacocinética

Absorción

Aunque los betalactámicos en general deben administrarse por vía parenteral, hay que destacar la buena absorción por vía oral de algunos derivados (amoxicilina, cloxacilina, penicilina V, ésteres de carbenicilina).

Distribución

Es buena en general, alcanzándose concentraciones adecuadas en líquido pleural, pericardio, líquido sinovial.

La unión a proteínas plasmáticas es muy variable de un compuesto a otro.

El paso al sistema nervioso central es malo en condiciones normales, pero la inflamación meníngea hace posible la utilización de penicilinas en el tratamiento de infecciones a este nivel (hasta un 10-20%).

Las penicilinas pasan la barrera placentaria, a pesar de ello y en relación con su escasa toxicidad se conside-

ran antibióticos de elección en el tratamiento de infecciones durante el embarazo.

Metabolismo y eliminación

En su mayoría son eliminados por la orina sin metabolizar. La eliminación renal de las penicilinas se produce por procesos de filtración glomerular y secreción tubular activa. Este último mecanismo puede ser inhibido por probenecid, lo que prolongaría la vida media del antibiótico.

Algunas penicilinas (ampicilina, nafcilina, mezlocilina y piperacilina) se eliminan por bilis a concentraciones útiles para tratar infecciones a este nivel.

La insuficiencia renal incrementa la semivida de eliminación de la mayoría de estos compuestos, por lo que será necesario reajustar la dosis en pacientes que presenten un aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min. Igualmente, la semivida de eliminación está incrementada en neonatos y personas de edad avanzada, sin embargo, los niños y adultos jóvenes presentan una reducción en este parámetro farmacocinético.

En las tablas 46-3 y 46-4 se recogen los parámetros farmacocinéticos y la posología de las penicilinas usadas con mayor frecuencia.

Farmacodinamia

En general, los betalactámicos presentan una acción terapéutica dependiente del tiempo durante el cual la concentración del antibiótico se encuentra por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI). Se calcula que su efectividad depende de que su concentración permanezca por encima de la CMI entre un 40 y un 50% del intervalo de administración. Esto explica por qué muchos de ellos se administran a intervalos cortos.

Por otro lado, los betalactámicos se unen en ocasiones de forma persistente a las PBP, presentando acción postantibiótica. Las penicilinas presentan acción postantibiótica frente a bacterias grampositivas.

Efectos adversos

Son antibióticos muy bien tolerados en general; sin embargo, su gran uso ha permitido que se describan numerosos efectos adversos (tabla 46-5). A continuación se destacan los más importantes en función de la frecuencia de aparición y/o su gravedad.

El efecto indeseable más frecuente hace referencia a las *molestias gastrointestinales*, especialmente cuando se administra el fármaco por vía oral. La dispepsia y el dolor epigástrico suelen ser frecuentes, aunque suelen ser tolerables (en ocasiones con tratamiento sintomático) y no deben constituir una causa de suspensión del tratamiento. Otros efectos gastrointestinales son glositis, estomatitis y sobre todo diarreas, que son más frecuentes con los preparados de amplio espectro o aquellos que presentan una eliminación biliar importante.

La hipersensibilidad es un efecto indeseable de gravedad muy variable, ya que puede ir desde un exantema cutáneo hasta la reacción anafiláctica inmediata a su inyección. La gravedad potencial de este efecto hace necesario extremar la precaución al administrar estos compuestos. Un hecho importante a tener en cuenta es que esta hipersensibilidad puede ser cruzada para otros betalactámicos.

Es importante recordar que muchas de las «alergias» argumentadas por los pacientes no están suficientemente contrastadas (siendo en muchos casos otros efectos indeseables), por lo que se deben realizar pruebas cutáneas a penicilinas siempre que sea posible (elevada especificidad).

TABLA 46-3. Parámetros farmacocinéticos de algunas penicilinas

Fármacos	UPP (%)	Semivida $t_{1/2}$ (min)	Eliminación renal (% activo)	Concentración de LCR (% concentración plasmática)
Penicilina G	60	30	75	2-6
Cloxacilina	95	30	40	-
Ampicilina	20	65-75	25-40	8-13
Amoxicilina	20	60-75	70	5-10
Carbenicilina	50	60-80	85	9
Ticarclina	45-50	60-90	-	9
Piperacilina	21-50	50-75	50-70	15
Mecilinam	20	45-60	-	-

LCR: líquido cefalorraquídeo; UPP: unión a proteínas plasmáticas.

TABLA 46-4. Dosificación de algunas penicilinas frecuentemente utilizadas

Fármacos	Adultos (g/h)	Niños (mg/Kg/h)	Insuficiencia renal (Cl _{cr} , ml/min)		
			80-50	50-10	<10
Penicilina G	1,2-2,4 × 10 ⁶ U/2-6	1-2,5 × 10 ⁵ U/2-6	1,2-2,4 × 10 ⁶ U/2-12	1,2-2,4 × 10 ⁶ U/2-12	1,2-2,4 × 10 ⁶ U/2-12
Penicilina G benzatina	0,6-2,4 × 10 ⁶ (dosis semanal)	50.000 U/kg (dosis semanal)			
Penicilina procaína	0,3-4,8 × 10 ⁶ /12-24	25.000 U/kg/12-24			
Cloxacilina	0,5-1/6	12,5-25/6	0,5-1 g/6 h	0,5-1 g/6 h	0,5-1 g/6 h
Ampicilina	1-2/4-6	12,5-25/6	1-2 g/6 h	1-2 g/8 h	1-2 g/12 h
Amoxicilina	0,25-0,5/8	6,6-13,3/8	0,25-0,5 g/8 h	0,25-0,5 g/12 h	0,25-0,5 g/12-24 h
Carbenicilina	5-6/4-6	25-100/4,6			
Ticarcilina	3/4-6	50/4-6	3 g/4-6 h	2-3 g/6-8 h	2 g/12 h
Piperacilina	3-4/4-6	50/4-6	3-4 g/4-6 h	3-4 g/6-12 h	3-4 g/12 h

Cl_{cr}: aclaramiento de creatinina.

TABLA 46-5. Reacciones adversas de las penicilinas

Efecto adverso	Fármaco frecuentemente implicado (la omisión se entiende como reacción atribuible a todo el grupo)
Hipersensibilidad	
Eosinofilia	Cloxacilina
Alteraciones gastrointestinales	
Aumento reversible de las transaminasas	Oxacilina Nafcilina Carbenicilina
Alteraciones hematológicas (anemia, neutropenia, alteraciones en la función plaquetaria)	Carbenicilina Ticarcilina
Nefritis intersticial	Meticilina
Hipopotasemia	Carbenicilina Ticarcilina
Encefalopatía	Penicilina G

Otros efectos menos frecuentes son: *a*) aumento de las transaminasas, más frecuente con penicilinas anties-tafilocócicas y carbenicilina; *b*) alteraciones hematológicas: anemia, neutropenia y alteraciones en la función plaquetaria; aparecen en tratamientos de larga duración y son reversibles si se suspende la administración del betalactámico; *c*) nefritis intersticial, cuadro clínico caracterizado por una elevación en la creatinina sérica, eosinofilia, exantema cutáneo y prurito, y *d*) encefalopatía, que se presenta con mayor frecuencia con la admi-

nistración de altas dosis de penicilina G y cursa clínicamente con mioclonias y convulsiones clónicas o tónico-clónicas que pueden acompañarse de somnolencia, estupor y coma; es más probable en presencia de insuficiencia renal (importante extremar el cuidado en pacientes ancianos).

Los efectos indeseables anteriormente descritos hacen conveniente la realización de pruebas analíticas en aquellos pacientes que reciban el antibiótico durante un tiempo prolongado.

Aplicaciones terapéuticas

Las *penicilinas clásicas o de espectro reducido*, especialmente la penicilina G, constituyen los fármacos de elección en infecciones provocadas por: estreptococos, meningococos, neumococos, estafilococos no productores de betalactamasas, gonococos, así como en procesos patológicos del tipo de sífilis, tétanos, difteria, gangrena gaseosa, carbunco, actinomicosis, enfermedad de Weil y angina de Vincent.

Las penicilinas isoxazólicas o antiestafilocócicas tienen solamente indicación en las infecciones producidas por estafilococos productores de betalactamasas.

Las *penicilinas de espectro ampliado o aminopenicilinas* representan los fármacos de elección en el tratamiento de infecciones nasofaríngeas, respiratorias, urinarias, óticas, siempre que sean de mediana intensidad, y en ambiente extrahospitalario.

Las *carboxipenicilinas* (carbenicilina, ticarcilina) y las *ureidopenicilinas* (azlocilina, mezlocilina y piperacilina) deben usarse, casi exclusivamente, en ambiente hospitalario, sobre todo en el tratamiento de infecciones provocadas por *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratias*, etc. En general, suelen administrarse conjuntamente con aminoglucósidos.

Las *amidinopenicilinas* (mecillinam y pivmecillinam) y la temocilina están indicadas en el tratamiento de infecciones provocadas por gérmenes gramnegativos resistentes a otros antibióticos.

En la tabla 46-6 se recogen algunas pautas terapéuticas en relación con las indicaciones más habituales de las penicilinas.

INHIBIDORES DE LAS BETALACTAMASAS

El incremento de resistencias por la producción de betalactamasas obligó a un esfuerzo investigador por conseguir compuestos que resistieran la hidrólisis de estas enzimas y sustancias que inhibieran su actividad. Hasta el momento se utilizan tres inhibidores de las betalactamasas: ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. El ácido clavulánico se asocia con amoxicilina y ticarcilina, el sulbactam con ampicilina (para la administración oral se utiliza la sultamicilina, un profármaco compuesto por doble éster conjugado de ampicilina y sulbactam) y tazobactam con piperacilina.

En líneas generales, estos fármacos no alteran la farmacocinética de las penicilinas con las que se asocian. La combinación de estos compuestos es necesaria, fundamentalmente, para el tratamiento de infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasas, estafilococos productores de penicilinas y *B. fragilis* productor de betalactamasa.

Los efectos adversos son escasos y, en general, de poca importancia, los más frecuentes son las gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) y el rash cutáneo. Debemos destacar que se han atribuido hepatopatías agudas al uso de amoxicilina-ácido clavulánico.

En la tabla 46-7 se recogen las dosis utilizadas de los inhibidores de betalactamasas.

CARBAPENEMES

Bajo este epígrafe se clasifican tres antibióticos derivados de la tienamicina: imipenem, meropenem y ertapenem.

Imipenem

Es el antibiótico que presenta mayor espectro de actividad *in vitro* incluyendo gérmenes aerobios y anaerobios, siendo muy resistente a la hidrólisis de la mayoría de las betalactamasas. Los carbapenemes presentan acción postantibiótica frente a bacterias grampositivas y gramnegativas.

Su mecanismo de acción y características farmacocinéticas son similares a las de los betalactámicos. Imipenem es administrado por vía parenteral (intravenosa o intramuscular) a una dosis de 0,5-1 g/6-8 h en adultos y 12-25 mg/kg/6 h en niños. Se elimina por vía renal donde es hidrolizado por unas dehidropeptidasas, por este motivo se administra junto a cilastatina, un inhibidor de la dehidropeptidasa renal.

Los efectos adversos más frecuentes son de tipo gastrointestinal (náuseas y vómitos) y parecen estar relacionados con la administración rápida del fármaco por vía intravenosa. Presenta hipersensibilidad cruzada con los otros betalactámicos. Un efecto adverso importante es la aparición de convulsiones, relacionada con la administración de dosis altas, con la presencia de patología neurológica previa en el paciente o función renal alterada.

Meropenem

De características similares a imipenem. Se administra por vía intravenosa. La dosis en el adulto es de 0,5-1 g/8 h, la dosis en niños en caso de meningitis: 40 mg/kg/8 h, no necesitando la adición de cilastatina. El espectro de actividad es muy similar, si bien presenta mayor sensibilidad frente a algunas especies de *P. aeruginosa* y menor actividad frente a cocos grampositivos. La incidencia de aparición de convulsiones es más baja tras la administración de meropenem.

Ertapenem

Sus principales indicaciones serían las infecciones adquiridas en la comunidad que precisan ingreso hospitalario, aunque es importante retener que carece de actividad frente a pseudomonas.

Es bien tolerado y presenta la ventaja posológica de ser administrado una sola vez al día (1 g/24 h por vía parenteral).

MONOBACTÁMICOS

Los monobactanes son antibióticos estructuralmente relacionados con los betalactámicos, pero con configuración monocíclica. El aztreonam es el único compuesto

TABLA 46-6. Aplicación clínica de las penicilinas

Infección	Antibiótico
Infección urinaria	Amoxicilina Amoxicilina/ácido clavulánico
NAC Neumococo <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>H. Influenzae</i>	Amoxicilina (1 g/8 h) Amoxicilina/ácido clavulánico
Erisipela <i>Streptococcus</i> betahemolítico grupo A <i>S. aureus</i>	Penicilina procaína Amoxicilina Amoxicilina/ácido clavulánico
Impétigo Estreptococos (80% de los casos) <i>S. aureus</i> (impétigo ampollar)	Penicilina benzatina (dosis única) Cloxacilina (adultos)
Erisipeloide (<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>)	Amoxicilina/ácido clavulánico (niños)
Antrax (<i>Bacillus anthracis</i>)	Penicilina benzatina (dosis única) Penicilina G procaína
Mordeduras	Dependiendo del tiempo transcurrido hasta su valoración y la gravedad de la herida el tratamiento puede durar entre 3-5 días o 10-14 días (por encima de 2 semanas sólo se recomienda en caso de que exista afectación osteoarticular)
Perro, rata Gato	Ampicilina Amoxicilina/ácido clavulánico Cloxacilina (> posibilidad de afectación osteoarticular por la profundidad de la herida)
Humana	Cefoxitina (cefalosporina de segunda generación)
Faringitis estreptocócica	Penicilina benzatina (dosis única)
Otitis media	Amoxicilina
Sinusitis	Amoxicilina/ácido clavulánico Amoxicilina Amoxicilina/ácido clavulánico
Erradicación <i>H. pylori</i>	Amoxicilina (asociado a otros antibióticos y antisecretores gástricos)
Sífilis Neurosífilis	Penicilina benzatina (dosis única) Penicilina G sódica i.v. seguida de penicilina benzatina
Endocarditis Estreptocócica <i>Enterococcus faecalis</i> <i>S. aureus</i>	Penicilina G + AMG Ampicilina + AMG Cloxacilina
Profilaxis endocarditis Manipulaciones poco importantes Manipulaciones importantes (sondaje vesical, manipulación Ng.i.)	Amoxicilina 3 g (1 h antes) + 1,5 g (a las 6 h) Ampicilina + AMG
Otras infecciones Difteria Tétanos Colitis pseudomembranosa Listeriosis Actinomicosis	Penicilina G procaína Penicilina G sódica (i.v.) Penicilina G sódica (i.v.) Penicilina G sódica (i.v.) Penicilina G sódica (i.v.)

AMG: aminoglucósidos; g.i.: gastrointestinal; i.v.: intravenosa; NAC: neumonía adquirida en la comunidad.

TABLA 46-7. Dosificación de los inhibidores de betalactamasas

Fármaco	Dosis
Ácido clavulánico	12,5, 31,25 o 125 mg, v.o. 50-200 mg, i.v.
Sulbactam	0,5-4 mg/día, niños > 8 años y adultos 50 mg/kg/día, niños < 8 años <i>Sultamicilina</i> 375-750 mg/8-12 h, niños > 8 años y adultos 25-50 mg/kg/día, niños < 8 años
Tazobactam	0,25-0,50 mg/6-8 h, adultos y niños > 12 años (no recomendada su utilización en niños < 12 años)

TABLA 46-8. Pautas de administración de aztreonam recomendadas

Tipo de infección	Dosis (mg)	Intervalo (h)
Moderada y no complicada	500-1.000	8-12
Grave	1.000-2.000	8-12
Muy grave, bacterias resistentes	1.000-2.000	6-8
Niños	30-200	24
Monodosis	1.000	24

TABLA 46-9. Pautas de administración de aztreonam recomendadas

Uso como único antibiótico	Infecciones urinarias Gonococia Neumonía por gramnegativos Septicemia y meningitis por gramnegativos Infecciones por pseudomona en la fibrosis quística Infecciones biliares Osteomielitis por gramnegativos Descontaminación intestinal (gramnegativos)	
Tratamiento combinado	<i>Anaerobicidas (metronidazol, clindamicina)</i> Infecciones abdominales Infecciones obstetro-ginecológicas Infecciones óseas postraumáticas	Antibióticos activos frente a grampositivos (vancomicina, clindamicina) Fiebre en neutropénicos Infecciones en inmunodeprimidos Meningitis neonatal (asociado a ampicilina) Infecciones en quemados

comercializado en España, aunque existen otros monobactams: carumonam y tigemonam.

Su mecanismo de acción es similar al del resto de los betalactámicos. Presenta un excelente espectro de actividad frente a gramnegativos aerobios, comparable a los aminoglucósidos y cefalosporinas de tercera generación.

La absorción oral de aztreonam es menor del 1% por lo que su administración ha de ser parenteral (intravenosa o intramuscular). Presenta unas características far-

macocinéticas similares a las de los otros betalactámicos: buena distribución, unión a proteínas plasmáticas entre un 40 y un 60% y eliminación renal.

El aztreonam es un fármaco bien tolerado, sus efectos adversos son escasos y se han descrito en menos del 2% de los pacientes tratados (molestias locales en el lugar de administración, eosinofilia, eritema cutáneo y elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas). No parece existir inmunogenicidad cruzada con los otros antibióticos betalactámicos. No modifica de manera significativa la

flora saprofita intestinal, por lo que su administración no afecta a la coagulación.

El aztreonam es un buen antibiótico para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gramnega-

tivas aerobias, incluyendo las resistentes a otros antibióticos, con la ventaja de presentar una menor toxicidad que los aminoglucósidos y sin necesidad de utilizar antibióticos de amplio espectro (tablas 46-8 y 46-9).



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Extremar la precaución en la primera administración de un betalactámico, principalmente cuando se emplea una vía de administración parenteral.
- Evitar la administración intravascular de preparados intramusculares de penicilinas: posibilidad de daño neurovascular (no olvidar aspirar previamente con la jeringa).
- Los preparados orales están contraindicados en pacientes que presentan vómitos o hipermotilidad intestinal.
- Vigilar el incremento de electrolitos séricos tras infusiones prolongadas o administraciones intravenosas repetidas con sales sódicas o potásicas de penicilinas.
- Existe riesgo de tromboflebitis con las administraciones intravenosas. Las administraciones intramusculares deben realizarse a nivel glúteo, rotando el lugar de administración y no masajeando la zona después.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Curran M, Simpson D, Perry C. Ertapenem: a review or its use in the management of bacterial infections. *Drugs*. 2003;63:1855-78.
- García-Rodríguez JA, Trujillano I. Betalactámico/inhibidor de betalactamasas. *Medicine*. 1998;7:4116-27.
- García-Sánchez JE, Fresnadillo MJ, García-Sánchez E. Antibióticos betalactámicos: concepto y clasificación. *Medicine*. 1998;7:4109-15.
- Gobernado A, Santos M. Antibióticos monobactámicos. *Medicine*. 1998;7:4128-34.
- Jacoby GA, Muñoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med*. 2005;352:380-91.

- López-Medrano F, Díaz-Pedroche C, San Juan R. Antibióticos betalactámicos I. *Medicine*. 2006;9:3344-50.
- López-Medrano F, Díaz-Pedroche C, San Juan R. Antibióticos betalactámicos II. *Medicine*. 2006;9:3404-11.
- Mediavilla A, García Lobo JM. Antibióticos betalactámicos. En: Flórez J, editor. *Farmacología humana*. 4.ª ed. Barcelona: Doyma; 2003. p. 1105-27.
- Mensa J, Gatell JM, Azanza JR, Domínguez-Gil A, García JE, Jiménez de Anta MT. *Guía de terapéutica antimicrobiana*. Barcelona: Masson; 2005.
- Shafran SD. Infecciones bacterianas. En: Page C, Curtis M, Sutter M, Wolker M, Hoffman B, editores. *Farmacología integrada*. Madrid: Harcourt Brace; 1998. p. 419-44.



CASOS CLÍNICOS

- 118.** Paciente de 37 años en tratamiento con ampicilina por vía intravenosa en el ámbito hospitalario, por infección urinaria por enterococos. Presenta una buena evolución clínica y ha permanecido sin fiebre en las últimas 48 h. En las últimas 12 h se detectan incrementos en la temperatura corporal de 37,5-38 °C. ¿Qué causa puede originar este aparente empeoramiento?
- 119.** Un paciente acude al centro de salud con fiebre (39 °C), tos productiva y dolor pleurítico. Se le prescribe amoxicilina 1 g/8 h. ¿Cuál es el criterio para esta recomendación?
- 120.** Una paciente embarazada de 25 años acude a la consulta porque presenta una infección urinaria y se le ha prescrito amoxicilina. Ha escuchado en los medios de comunicación que los fármacos pueden suponer un riesgo potencial para el feto en desarrollo y ha decidido no tomar la amoxicilina. ¿Qué le aconsejaría?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

271. ¿Qué penicilina se considera de espectro ampliado?

- a) Penicilina G.
- b) Cloxacilina.
- c) Amoxicilina.
- d) Carbenicilina.
- e) Aztreonam.

272. ¿Qué fármaco es un inhibidor de las betalactamasas?

- a) Penicilina G.
- b) Cloxacilina.
- c) Amoxicilina.
- d) Tazobactam.
- e) Aztreonam.

273. ¿Qué fármaco es un carbapenem?

- a) Penicilina G.
- b) Cloxacilina.
- c) Amoxicilina.
- d) Ampicilina.
- e) Meropenem.

274. ¿Con qué efecto adverso grave se relaciona la asociación amoxicilina/ácido clavulánico?

- a) Exantema.
- b) Epigastralgia.
- c) Hepatotoxicidad.
- d) Nefrotoxicidad.
- e) Neurotoxicidad.

275. ¿Cuál es el mecanismo de acción de las penicilinas?

- a) Inhibición de enzimas bacterianas.
- b) Bloqueo de la síntesis protéica.
- c) Bloqueo de la enzima ADN-girasa.
- d) Inhibición del ribosoma bacteriano.
- e) Bloqueo de la síntesis de la pared bacteriana.

276. ¿Qué efecto adverso se relaciona con la administración de penicilinas en pacientes con deterioro de la función renal?

- a) Intolerancia gastrointestinal.
- b) Reacción de hipersensibilidad.
- c) Discrasias sanguíneas.
- d) Hepatotoxicidad.
- e) Encefalopatía.

ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS (II): cefalosporinas

E. Blanco Reina, J.A. González Correa, M.M. Arrebola Ramírez
y F. Sánchez de la Cuesta y Alarcón

OBJETIVOS

- Identificar las distintas cefalosporinas más utilizadas.
- Conocer las características farmacocinéticas, reacciones adversas e interacciones de las cefalosporinas de más amplia utilización.
- Conocer el espectro antibacteriano de las cefalosporinas como base para entender la utilización de estos antibacterianos en las distintas enfermedades infecciosas.

INTRODUCCIÓN

Las cefalosporinas fueron descubiertas por Brotzu en 1948. Durante algún tiempo había observado que la auto-depuración de las aguas residuales de la ciudad italiana de Cagliari (Cerdeña) era consecuencia de la acción de un hongo: *Cephalosporium acremonium*; a su vez comprobó que el caldo de cultivo de este hongo impedía el crecimiento *in vitro* de *Staphylococcus aureus*.

Desde el punto de vista estructural, las cefalosporinas presentan un anillo betalactámico asociado a otro dihidrotiazidínico conformando el ácido 7-aminocefalosporánico. Esta estructura química permite diferentes posiciones de sustitución en lugar del sitio único de las penicilinas, lo que incrementa notablemente el número de compuestos posibles. Así, modificaciones en la posición 7 (radical R1) del anillo betalactámico condicionan una alteración en la actividad antimicrobiana; y modificaciones en la posición 3 (radical R2) del anillo dihidrotiazidínico influirán en la farmacocinética y toxicidad de los diferentes compuestos.

CLASIFICACIÓN

Las cefalosporinas se clasifican en cuatro generaciones atendiendo a su cronología, espectro y actividad antibacteriana (tabla 47-1).

MECANISMO DE ACCIÓN

Su mecanismo de acción es similar al de las penicilinas. Las cefalosporinas intervienen en la inhibición de la síntesis de la pared celular, exactamente en la tercera etapa de la síntesis del peptidoglucano.

La afinidad de las cefalosporinas por las proteínas fijadoras de penicilinas (PBP) es variable, bloqueando cada antibiótico a más de una proteína, pero antagonizando preferentemente a la PBP-1a.

TABLA 47-1. Clasificación de las cefalosporinas

Primera generación	Segunda generación	Tercera generación	Cuarta generación
<i>Parenterales</i> Cefalotina Cefazolina Cefaloridina Cefapirina Cefacetrilo Cefradina (v.p., v.o.) <i>Orales</i> Cefalexina Cefadroxilo Cefaloglicina	<i>Parenterales</i> Cefoxitina Cefonicida Cefuroxima Cefamandol Cefmetaxol Ceforanida Cefotetan <i>Orales</i> Cefuroxima acetilo Cefaclor	<i>Parenterales</i> Cefotaxima Ceftriaxona Ceftazidima Cefoperazona Moxalactam Ceftizoxima Cefsulodina Cefminox Cefmenoxima Cefpiramida Cefozidima Cefotima Cefmetamet (v.p., v.o.) <i>Orales</i> Cefixima Ceftibuteno Cefpodoxima Cefprozilo Loracarbef Cefditoren	Cefepima Cefpiroma

v.o.: vía oral; v.p.: vía parenteral.

ESPECTRO DE ACTIVIDAD

Las cefalosporinas son bactericidas y poseen un amplio espectro antibacteriano (más amplio que las penicilinas) (tabla 47-2). Además, presentan acción postantibiótica frente a bacterias grampositivas.

En general, los compuestos de primera y segunda generación son los más activos frente a estafilococos y estreptococos, mientras que los de tercera y cuarta generación son más activos frente a enterobacterias y pseudomonas.

Las cefalosporinas de primera generación incluyen en su espectro algunos bacilos (*Escherichia Coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*) y numerosos cocos grampositivos, presentando una mayor actividad frente a estafilococos no productores de betalactamasas. Este hecho condiciona que puedan ser utilizadas como alternativas a tratamientos prolongados con cloxacilina en los que aparezca toxicidad.

Las cefalosporinas de segunda generación muestran, con respecto a las de primera generación, un espectro más

TABLA 47-2. Espectro de actividad de las cefalosporinas

Antibiótico	Grampositivo		Gramnegativo				Anaerobios	
	<i>S. aureus</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>Klebsiella P. mirabilis E. coli</i>	<i>Enterobacter serratia</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>B. fragilis</i>	Otros
Cefazolina	4	4	3	—	—	2	—	2
Cefuroxima	3	4	2	—	—	3	—	3
Cefoxitina	2	2	4	2	—	2	2	3
Cefotaxima	3	3	4	3	—	4	2	3
Ceftriaxona	2	3	4	3	—	4	—	3
Ceftazidima	—	—	4	4	4	4	—	2

S. aureus: *Staphylococcus aureus*; *P. mirabilis*: *Proteus mirabilis* ; *E. coli*: *Escherichia coli*; *B. fragilis*: *Bacteroides fragilis*.
 Grados de actividad: 4, alto; 3, bueno; 2, moderado.

amplio frente a microorganismos gramnegativos (*Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*), por estar dotados de resistencia parcial a las betalactamasas de estos gérmenes; y determinadas sustancias, como la ceftaxima frente a anaerobios (*Bacteroides fragilis*). Aunque se han empleado en el tratamiento ambulatorio de la neumonía adquirida en la comunidad, el aislamiento cada vez más frecuente de cepas de neumococos resistentes a penicilina desaconsejan su uso.

Las cefalosporinas de tercera generación respecto a las anteriores son las que presentan menor actividad antiestafilocócica, si bien son el grupo que ofrece mayor actividad frente a estreptococos. Son especialmente activas frente a bacterias gramnegativas, aunque sólo la ceftazidima es activa frente a pseudomonas.

Las cefalosporinas de cuarta generación presentan actividad frente a bacterias grampositivas (mayor actividad frente a *S. aureus*) y gramnegativas comparable a las de tercera generación. A su vez, presentan actividad antipseudomona similar a la de la ceftazidima.

Desde un punto de vista práctico, es importante destacar que las cefalosporinas estarían contraindicadas en infecciones producidas por: *S. aureus* y/o *epidermidis* resistente a meticilina, *Streptococcus pneumoniae* resistente a

penicilina, *Enterococcus*, *Listeria monocytogenes*, *Legionella* spp., *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejunii*.

RESISTENCIA

Las resistencias se adquieren principalmente por producción de betalactamasas y con menor frecuencia por disminución de la permeabilidad o por alteraciones de las PBP.

Existen cepas que se hacen resistentes durante el tratamiento con las nuevas cefalosporinas debido a que producen betalactamasas inducibles (la síntesis de la enzima aumenta en presencia del antibiótico), lo que ocasiona menor fiabilidad del antibiograma en estos casos.

FARMACOCINÉTICA

En la tabla 47-3 se recogen las características farmacocinéticas de las cefalosporinas de uso más habitual.

Administración y absorción

Las cefalosporinas orales se absorben en el tracto digestivo cerca del 90% de la dosis, pero la absorción se retra-

TABLA 47-3. Aspectos farmacocinéticos de las cefalosporinas

Administración	Parenteral (i.v., i.m.)	Oral
<i>Distribución</i> Amplia distribución UPP: 20-70% UPP > 70%	Cefalotina Cefazolina Cefalosporinas de segunda generación	Cefoperazona Ceftazidima
Concentración en LCR	<i>Fármaco</i> Cefuroxima Cefotaxima Ceftriaxona Ceftazidima	<i>µg/ml</i> 1,1-17,1 6,3 (concentración media) 2,1-7,2 9,8 (concentración media)
<i>Metabolización</i>	Cefalotina Cefapirina Cefotaxima (metabolito activo que actúa sinérgicamente)	
<i>Eliminación</i>	Renal (vía principal de eliminación)	<i>Biliar</i> Cefoperazona Ceftriaxona Cefamandol Cefazolina Cefixima
> Semivida de eliminación (t _{1/2})	<i>Orales</i> Cefadroxilo Cefuroxima acetilo Cefixima Ceftibuteno Cefproxilo Cefditoren	Parenterales Ceftriaxona Cefonicida

sa en caso de existencia de alimentos, excepto en el caso de cefuroxima axetilo cuya absorción aumenta con la ingesta de alimentos. Para el resto de las cefalosporinas la vía de administración de elección es la parenteral (intramuscular o intravenosa).

Distribución

Se unen a proteínas plasmáticas en porcentajes diferentes oscilando entre el 10 y el 90%. Difunden bien a la mayor parte de los tejidos, incluso líquido pleural, ascítico, pericárdico, sinovial, humor acuoso y tejido prostático.

En general, pasan mal la barrera hematoencefálica, por lo que no se utilizan en casos de meningitis, excepto cefuroxima y las de tercera generación, que alcanzan concentraciones terapéuticas en líquido cefalorraquídeo en caso de meningitis. Cefapirina y cefamandol alcanzan valores terapéuticos elevados en tejido óseo.

Metabolismo y eliminación

Sólo las cefalosporinas con un grupo acetilo (cefalotina y cefapirina) son desacetiladas en hígado, perdiendo actividad antimicrobiana. Cefotaxima se metaboliza originando metabolitos activos que tienen acción sinérgica, lo que permite aumentar el intervalo de administración.

Se eliminan por la orina principalmente por filtración glomerular y en menor proporción por secreción tubular, lo que condiciona la necesidad de modificar la posología en pacientes con insuficiencia renal. Algunos se eliminan fundamentalmente por vía biliar como ceftriaxona y en menor grado cefoperazona, cefamandol, cefazolina, cefotaxima y cefoxitina.

EFFECTOS ADVERSOS (tabla 47-4)

Los principales efectos adversos son los que se describen a continuación:

1. Reacciones de hipersensibilidad, que pueden ser cruzadas con las penicilinas. Éstas pueden ser: inmediatas con anafilaxia, urticaria o broncoespasmo; y tardías, con erupciones cutáneas, fiebre, lesiones en mucosa oral, y dermatitis de contacto.
2. Nefrotoxicidad. Sobre todo con cefalosporinas de primera generación (cefalotina y cefaloridina). Hay que tener en cuenta la posible potenciación de este efecto adverso cuando se asocian con aminoglucósidos, antibióticos polipeptídicos y diuréticos de asa.
3. Alteraciones locales: dolor, cuando se administran por vía intramuscular y aparición de tromboflebitis cuando se utiliza la vía intravenosa.
4. Alteraciones digestivas, cuando se administran por vía oral pueden aparecer: diarrea, náuseas, vómitos, aerofagia, dispepsia, anorexia y, con muy poca frecuencia, colitis pseudomembranosa.

TABLA 47-4. Efectos adversos atribuibles al uso de cefalosporinas

Hipersensibilidad	Inmediata Tardía
Reacciones locales	Dolor en el lugar de administración Flebitis Trastornos digestivos
Intolerancia al alcohol Alteraciones en la coagulación	Cefamandol Cefoperazona Moxalactam
Nefrotoxicidad	Cefalotina Cefaloridina
Sobreinfecciones Neurotoxicidad (relacionada con altas dosis e insuficiencia renal)	

Otros efectos menos frecuentes son: intolerancia al alcohol, descrita tras la administración de cefalosporinas de segunda generación (cefamandol) y tercera generación (moxalactam y cefoperazona); alteraciones de la coagulación, relacionadas con la aparición de hipoprotrombinemia, trombocitopenia y alteraciones en la función plaquetaria por déficit de vitamina K tras la administración de dosis altas de cefalosporinas, son más frecuentes con las de segunda generación (cefamandol) y tercera generación (cefoperazona y moxalactam); y sobreinfecciones: causadas por gérmenes oportunistas y resistentes como enterococos, candidas y pseudomonas.

Las cefalosporinas, como el resto de los betalactámicos son fármacos considerados seguros durante el embarazo y la lactancia; sin embargo, no se recomienda la utilización de las cefalosporinas de cuarta generación, ni las que puedan producir toxicidad grave (alteraciones en la coagulación, reacción tipo *antabus*) como son: cefamandol, cefoperazona, moxalactam, cefminox y cefmenoxima.

INTERACCIONES

Las principales interacciones de las cefalosporinas se recogen en la tabla 47-5.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Debido a que se dispone de preparados para la administración oral o parenteral, las indicaciones se pueden agrupar en función de la vía de administración y el tipo de cefalosporina (tablas 47-6 y 47-7).

Cefalosporinas orales

Son eficaces alternativas a las penicilinas en el tratamiento de infecciones estafilocócicas o estreptocócicas

TABLA 47-5. Principales interacciones medicamentosas de las cefalosporinas

Fármaco	Efecto
Anticoagulantes orales	Hipocoagulabilidad (↓ absorción vitamina K)
Diuréticos (furosemida, ácido etacrínico) Aminoglucósidos	Incremento de nefrotoxicidad
Sulfamidas Fenilbutazona Anticoagulantes orales Hipoglucemiantes orales	Desplazamiento unión a proteínas plasmáticas
Aminoglucósidos Fosfomicina	Sinergismo
Rifampicina Tetraciclinas Cloranfenicol	Antagonismo
Determinación bioquímica creatininemia (método de Jaffe)	Resultados de la determinación bioquímica falsamente elevados

(hay que recordar que el enterococo es resistente a las cefalosporinas).

Como continuación de un tratamiento vía parenteral de una artritis u osteomielitis por *S. aureus*.

La cefuroxima acetilo (segunda generación) es útil en el tratamiento de procesos respiratorios o de oído medio causados por *Moraxella catarrhalis* y *H. influenzae* productores de betalactamasas.

Las cefalosporinas orales de tercera generación pueden utilizarse, como alternativa a otros tratamientos, en las infecciones urinarias no complicadas (cefixima) y en infecciones respiratorias y neumonía adquirida en la comunidad que presenten baja sensibilidad a penicilinas (cefditoren). También puede plantearse el uso de las cefalosporinas de tercera generación orales como tratamiento secuencial de pacientes que han recibido inicialmente tratamiento por vía intravenosa.

Cefalosporinas parenterales

Primera generación

Debido a su vida media prolongada, la cefazolina resulta útil en la profilaxis antibiótica de la cirugía cardiovascular, ortopédica o biliar.

Segunda generación

La cefuroxima y la cefonicida son eficaces en las neumonías adquiridas en la comunidad en las que se sospeche infección por *H. influenzae* resistente a penicilinas; in-

TABLA 47-6. Uso terapéutico de las cefalosporinas

Primera generación	
<i>Parenterales</i> Cefazolina	Profilaxis quirúrgica
<i>Orales</i> Cefalexina Cefadroxilo	Alternativa a las penicilinas en infecciones por estafilococos o estreptococos (salvo enterococo)
Segunda generación	
<i>Parenterales</i> Cefuroxima Cefonicida Cefoxitina	NAC Infecciones urinarias Profilaxis quirúrgica Infecciones de flora bacteriana mixta (asociada a AMG)
<i>Orales</i>	Infecciones respiratorias (NAC)* Infecciones urinarias
Tercera generación	
<i>Parenterales</i> Ceftriaxona	Infecciones nosocomiales Meningitis Gonococia
Cefotaxima Ceftazidima	Meningitis Infecciones por <i>Pseudomonas</i> Infecciones en pacientes inmunodeprimidos
<i>Orales</i>	Infecciones ORL, respiratorias, urinarias, cutáneas (tratamiento alternativo)
Cuarta generación	
Cefepime	Pacientes neutropénicos Infecciones por gramnegativos resistentes Infecciones graves por <i>Pseudomonas</i>

AMG: aminoglucósidos; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; ORL: otorrinolaringología.

*Actualmente no aconsejable por la elevada existencia de cepas de neomococos resistentes a penicilinas.

fecciones del tracto urinario, piel y tejidos blandos (como monoterapia o asociados a aminoglucósidos).

La cefoxitina se utiliza en la profilaxis quirúrgica de infecciones intraabdominales (donde los anaerobios tienen un papel importante).

Se utilizan en combinación con otros antibióticos, principalmente aminoglucósidos, en infecciones pélvicas o intraabdominales, neumonía por aspiración y úlcera plantar en pacientes diabéticos (infecciones todas ellas en las que pueden coexistir gérmenes aerobios y anaerobios).

Tercera generación

Son antibióticos de elección en las meningitis nosocomiales o adquiridas en la comunidad, en infecciones

TABLA 47-7. Dosificación de las distintas cefalosporinas

Fármaco	Adulto (g/h)	Niños (mg/kg/día)	Insuficiencia renal (Cl _c , ml/min)		
			80-50 (g/h)	50-10 (g/h)	< 10 (g/h)
Cefalotina	1-2 /4-6	75-150	1-2/4-6	1-1,5/6	0,5/8
Cefazolina	0,5-2/8	50-100	0,5-2/8	0,5-1/8-12	0,5-1/24
Cefadroxilo	0,5-1/8-12	30	1/12-24	1/24	1/36-48
Cefaclor	0,5-1/6-8	40	0,25-0,5/8	0,25-0,5/8	0,125-0,25/8
Cefuroxima	0,75-3/8	100-150	0,75-1/8	0,75-1,5/8-12	0,75-1/24
Cefuroxima acetilo	0,25-0,5/8-12	40			
Cefonicida	1-2/12-24	25-50	0,5-1,5/24	0,25-1/24-48	0,25-1/72-120
Cefoxitina	1-2/4-8	80-160	1-2/8	1-2/12	0,5-1/12-24
Cefotaxima	1-2/6-8	100-150	1-2/4-8	1-2/6-12	1-2/12
Ceftriaxona	1-2/12-24	50-100	0,5-1/12-24	0,5-1/12-24	0,5-1/12-24
Ceftazidima	1-2/8-12	100-150	0,5-2/8-12	1-1,5/12-24	0,5-0,75/24-48
Cefixima	0,2-0,4/12-24	8	0,2-0,4/12-24	0,2-0,4/24	0,2/24
Cefpodoxima	0,2-0,4/12	10	0,2-0,4/12	0,2-4/24	0,2-4/24
Ceftibuteno	0,2-0,4/12-24	9	0,2-0,4/12-24	0,2-4/24	0,2-4/24
Cefditorem	0,2-0,4/12	(> 12 años = adultos)	0,2-0,4/12	0,2-4/24	0,2-4/24-48
Cefepima	1-2/8-12				
Cefpiroma	1-2/12				

Cl_c: aclaramiento de creatinina.

nosocomiales en las cuales se sospeche la existencia de gérmenes gramnegativos multirresistentes, en casos de meningitis en niños mayores de 3 meses y adultos (ceftriaxona o cefotaxima, esta última alcanza concentraciones útiles en LCR con mayor rapidez) y en el tratamiento empírico del absceso cerebral no traumático (cefotaxima + metronidazol). La ceftriaxona es el tratamiento de elección de todas las formas de gonorrea. La ceftazidima es de elección en el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* y en pacientes

inmunodeprimidos (en combinación con un aminoglucósido).

Cuarta generación:

Sus indicaciones se restringen al ámbito hospitalario: fiebre en el paciente neutropénico, infecciones por bacilos gramnegativos resistentes a cefalosporinas de tercera generación, infecciones graves por pseudomonas.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Controlar el tiempo de protrombina cuando se administren cefalosporinas (principalmente cefamandol, cefoperazona y moxalactam). También controlar otros parámetros sanguíneos, renales y hepáticos, durante tratamientos prolongados.
- La administración intramuscular debe ser profunda. En los pacientes con septicemia o bacteriemia se recomienda la administración intravenosa.
- Para la administración intravenosa utilizar agujas pequeñas y alternar el lugar de infusión, aspectos que reducen el riesgo de tromboflebitis.
- Cuando sea necesario administrar cefalosporinas en combinación con antibióticos aminoglucósidos, realizar la administración de forma separada.
- El uso de cefalosporinas puede interferir con algunas pruebas de laboratorio y dar lugar a lecturas erróneas de los resultados.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Andes DR, Craig WA. Cephalosporins. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editores. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and practice of infectious diseases. Vol. 1. Pensilvania: Elsevier; 2005. p. 281-93.
- Andrade R, Lucena MI, Medina, C, Lazo D, González JA, Sánchez de la Cuesta F. Evaluación de la coagulación sanguínea en pacientes cirróticos en tratamiento con cefonicida. Rev Clin Esp. 1992;190:160-1.
- López-Medrano F, Díaz-Pedroche C, San Juan R. Antibióticos betalactámicos I. Medicine. 2006;9:3344-50.
- López-Medrano F, Díaz-Pedroche C, San Juan R. Antibióticos betalactámicos II. Medicine. 2006;9:3404-11.
- Lucena MI, Andrade R, Cabello M, Sánchez de la Cuesta F. Cefalosporinas: propiedades clínico-farmacológicas y criterios para su elección. Geriatrika. 1992;8:466-72.
- Mediavilla A, García Lobo JM. Antibióticos betalactámicos. En: Flórez J, editor. Farmacología humana. 4.ª ed. Barcelona: Doyma; 2003. p. 1105-27.
- Mensa J, Gatell JM, Azanza JR, Domínguez-Gil A, García JE, Jiménez de Anta MT. Guía de terapéutica antimicrobiana. Barcelona: Masson; 2005.
- Shafraun SD. Infecciones bacterianas. En: Page C, Curtis M, Sutter M, Wilker M, Hoffman B, editores. Farmacología integrada. Madrid: Harcourt Brace; 1998. p. 419-44.



CASOS CLÍNICOS

- 121.** Paciente de 53 años con hepatopatía crónica de etiología alcohólica. Ingresa en el hospital por infección de probable origen renal. El antibiograma demuestra buena sensibilidad del germen a cefamandol. A los 5 días de haber iniciado el tratamiento el paciente presenta náuseas y vómitos, urticaria, cefalea, temblor e inquietud. ¿Qué valoración hace del cuadro que presenta el paciente?
- 122.** Paciente de 58 años hospitalizado por neumonía, en tratamiento con cefuroxima. A las 48 h del ingreso se añade gentamicina en dosis única de 240 mg/24 h. A la semana del ingreso se observa que la creatinemia ha aumentado en 1 mg/dl con respecto al control bioquímico realizado al ingreso. ¿Qué consideraciones y actitud cree que se deben tomar?
- 123.** Una paciente de 25 años le consulta porque se le ha prescrito cefuroxima axetilo, para el tratamiento de una pielonefritis, y se refiere que está dando de mamar a su hijo de 6 semanas. ¿Qué le aconsejaría?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

- 277.** ¿Qué cefalosporina es de tercera generación?
- Cefonicida.
 - Ceftriaxona.
 - Cefepime.
 - Cefazolina.
 - Cefuroxima.
- 278.** ¿Qué cefalosporina presenta importante actividad frente a *Pseudomonas*?
- Ceftibuteno.
 - Ceftriaxona.
 - Cefaclor.
 - Cefonicida.
 - Ceftazidima.
- 279.** ¿Qué germen presenta resistencia a cefalosporinas?
- Staphylococcus aureus*.
 - Streptococcus pneumoniae*.
 - Haemophilus influenzae*.
 - Enterococcus*.
 - Moraxella catarrhalis*.

280. ¿Qué cefalosporina se emplearía en un paciente con meningitis?

- a) Cefoperazona.
- b) Ceftriaxona.
- c) Cefoxitina.
- d) Cefaclor.
- e) Cefonicida.

281. ¿Qué cefalosporina podría emplearse en una infección de vías biliares?

- a) Cefuroxima.
- b) Ceftibuteno.
- c) Cefonicida.
- d) Cefaclor.
- e) Ceftriaxona.

282. ¿Qué antibióticos pueden potenciar la nefrotoxicidad por cefalosporinas?

- a) Aminoglucósidos.
- b) Tetraciclinas.
- c) Cloranfenicol.
- d) Quinolonas.
- e) Macrólidos.

ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS Y QUINOLONAS

E. Martín Auriolos, J.A. González Correa, M.M. Arrebola Ramírez y A. Guerrero Loriguillo

OBJETIVOS

- Identificar el grupo de antibióticos macrólidos y quinolonas más utilizados.
- Conocer las características farmacocinéticas, reacciones adversas e interacciones de los antibióticos pertenecientes a estos grupos y que son utilizados con mayor frecuencia.
- Conocer el espectro antibacteriano de macrólidos y quinolonas como base para entender la utilización de estos antibacterianos en las distintas enfermedades infecciosas.

ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS

Introducción

Con el descubrimiento de la eritromicina por parte de McGuire y su grupo, se abren las puertas en el año 1952 a una nueva familia de antibióticos: los macrólidos. Con el paso del tiempo se han confirmado como unos fármacos seguros y eficaces, y en los últimos años se ha experimentado un incremento en su utilización. Son antibióticos primariamente bacteriostáticos, de carácter básico, de medio espectro, que actúan a nivel ribosómico impidiendo la síntesis de proteínas bacterianas. Tienen una buena distribución tisular y humoral, concentrándose algunos de ellos extraordinariamente en tejidos y fluidos, pero atraviesan mal la barrera hematoencefálica.

El número de macrólidos ha ido creciendo con el objetivo de: *a)* mejorar la actividad antibacteriana de la eritromicina; *b)* mejorar la absorción oral al obtener productos más estables en medio ácido; *c)* prolongar la semivida de eliminación y, por lo tanto, aumentar el intervalo entre dosis; *d)* disminuir los efectos adversos, especialmente de tipo gastrointestinal, y *e)* reducir el número y la importancia de las interacciones farmacológicas.

En líneas generales, los macrólidos están indicados en infecciones respiratorias, otorrinolaringológicas, cutáneas y de tejidos blandos, genitales, bucodentales y hepatobiliares, ocasionadas por microorganismos sensibles, sobre todo en pacientes alérgicos a la penicilina (uso alternativo), o en infecciones acompañadas de insuficiencia renal, donde estarían contraindicados otros antibióticos potencialmente nefrotóxicos.

Clasificación

Esta familia de antibióticos está formada por compuestos con un anillo de 14, 15 o 16 átomos de carbono al que se unen, mediante enlaces glucosídicos, uno o varios azúcares neutros o básicos. Las diferencias en el ani-

llo macrocíclico permite su clasificación en: *a*) macrólidos de 14 anillos: eritromicina, roxitromicina, fluritromicina, diritromicina, claritromicina; *b*) macrólidos de 15 anillos: azitromicina, y *c*) macrólidos de 16 anillos: josamicina, espiramicina, midecamicina, rokitamicina.

Los macrólidos de 14 átomos de carbono, son más estables en medio ácido y tienen mejor biodisponibilidad oral. La azitromicina es el único macrólido de 15 átomos de carbono. Un nitrógeno insertado en su anillo lactónico amplía su efectividad frente a bacterias gramnegativas. Como consecuencia de la aplicación del grupo hidroxilo en C-3, los macrólidos de 16 átomos de carbono alcanzan los más elevados porcentajes de estabilidad en medio ácido.

Mecanismo de acción

Los macrólidos actúan inhibiendo la síntesis de proteína dependiente del ARN de la bacteria (L22 y L33), uniéndose a subunidades ribosomiales 50S de microorganismos sensibles, bloqueando las reacciones de transpeptidación y/o translocación del ARN de transferencia del proceso de formación de la cadena polipeptídica.

Presentan una actividad bacteriostática o bactericida según el microorganismo, la fase de crecimiento y concentración alcanzada por el fármaco en el tejido diana. Hay que tener en cuenta que los macrólidos se caracterizan por requerir 2-4 veces la concentración mínima inhibitoria (CMI) para conseguir la concentración mínima bactericida (CMB), y que esta concentración debe mantenerse durante el tiempo suficiente, puesto que el efecto bactericida depende del tiempo. A concentraciones subinhibitorias se mantiene efecto antibacteriano (efecto postantibiótico) durante un período que varía entre los diferentes macrólidos.

Acciones farmacológicas

Los macrólidos poseen, en general, una potente actividad antibacteriana sobre la mayor parte de cocos grampositivos, muchas bacterias anaerobias, fundamentalmente las que constituyen la flora de la boca, y algunos bacilos

grampositivos. Los bacilos gramnegativos son intrínsecamente resistentes a los macrólidos debido a la impermeabilidad de su membrana.

La gran sensibilidad de los estreptococos (*Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* y *S. agalactiae*) a este grupo de antibióticos justifica su utilización como fármaco de primera elección en infecciones por estas bacterias en pacientes alérgicos a los betalactámicos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los neumococos resistentes a penicilina, tanto los moderadamente resistentes como los que presentan un alto grado de resistencia, son habitualmente resistentes a eritromicina y a los restantes macrólidos, salvo la claritromicina, que puede conservar actividad sobre las cepas moderadamente resistentes. Ningún macrólido es activo sobre estafilococos resistentes a meticilina ni sobre enterococos. En España, más del 30% de neumococos y alrededor del 25% de *S. pyogenes* son resistentes a eritromicina. La anterior afirmación podía hacerse extensiva al resto de los macrólidos, excepto en relación con *S. pyogenes*, que tiene una resistencia bastante inferior con respecto a los macrólidos de 16 átomos de carbono.

Son también activos frente a bacilos grampositivos (*Clostridium perfringens*, *Propionibacterium acne*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Listeria* spp.). En general presentan actividad frente a algunas bacterias gramnegativas, como *Neisseria* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejunii*, *Haemophilus ducreyi*, *Gardnerella vaginalis*. Son activos también frente a bacterias de crecimiento intracelular, como *Chlamydia* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Legionella* spp., *Borrelia burgdorferi*, *Coxiella burnetii*. Frente a anaerobios su actividad es variable (*Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp.).

En la tabla 48-1 se recoge la actividad antimicrobiana *in vitro* de los macrólidos frente a eritromicina.

Actividad frente a otros patógenos menos habituales

Los macrólidos no son agentes con actividad antimicrobiana, pero la claritromicina y la azitromicina ejer-

TABLA 48-1. Actividad antimicrobiana *in vitro* de los nuevos macrólidos con respecto a eritromicina

Fármaco	t _{1/2} (h)	<i>Staphylococcus</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp.	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i>	<i>C. jejunii</i>	<i>L.</i> <i>pneumophila</i>	<i>Chlamydia</i> spp.	<i>T. gondii</i>	<i>Mycobacterium</i> spp.
Eritromicina	1, 4	+	+	+	+	+	No	-
Roxitromicina	13	+	=	↓	=	=	+	+
Midecamicina	1,18	=	↓	↓	↑	-	-	-
Claritromicina	4,7	↑	=↑	=	↑	-	↑	↑
Azitromicina	12-14	↓	↑↑	↑↑	↑	↑	↑	+
Diritromicina	20-50	↓	=	↑↑	-	-	-	-

C: *Campylobacter*; H: *Haemophilus*; L: *Legionella*; T: *Toxoplasma*.

cen efectos sinérgicos asociados a fármacos como isoniazida, rifampicina y etambutol, en las infecciones originadas por *Mycobacterium avium complex*. Ampliando el espectro a otras micobacterias por parte de la claritromicina (*M. chelonae*, *M. kansasii*, *M. leprae*).

Roxitromicina, claritromicina y azitromicina inhiben el crecimiento intracelular de *Toxoplasma gondii*. También muestran sensibilidad frente a *Cryptosporidium* spp. y *Plasmodium* spp., y la azitromicina amplía su espectro de actividad frente a gramnegativos (*Vibrio cholerae*, *Haemophilus influenzae*, *Brucella* spp., *Pasteurella* spp., *Eikenella* spp.) y algunas enterobacterias (*Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Yersinia* spp., *Shigella* spp.). En general, la eficacia de la azitromicina es superior al resto de los macrólidos en las infecciones por bacterias de crecimiento intracelular.

Una gran cantidad de estudios ha contribuido a colocar a claritromicina como uno de los antibióticos más utilizados para la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Mecanismo de resistencia

La resistencia a macrólidos puede producirse por una baja permeabilidad (causante de la resistencia intrínseca de enterobacterias), aparición de cambios estructurales del lugar de unión del macrólido al ribosoma, existencia de bombas de expulsión activa y presencia de enzimas inactivantes.

Probablemente, los cambios estructurales del lugar de unión del macrólido al ribosoma constituyan el mecanismo de resistencia más importante. Este último mecanismo implica una metilación, llevada a cabo por una metilasa codificada por el gen estructural *erm*, de un residuo de adenina del ARN ribosómico 23S que induce cambio conformacional del ribosoma, lo que provoca una reducción en la afinidad del antibiótico por la subunidad 50S. Surge así un fenotipo de resistencia conocido como MLS_B, que implica resistencia cruzada a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas. La expresión de este fenotipo puede ser constitutiva o inducible. Cuando la expresión es constitutiva, las cepas son resistentes a todos los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del tipo B (fenotipo MLS_B). Cuando la expresión es inducible, las cepas son resistentes a los macrólidos de 14 átomos (eritromicina, roxitromicina y con frecuencia a oleandomicina) y a los de 15, ya que actúan como inductores. Los macrólidos de 16 átomos (espiramicina, josamicina, midecamicina), la clindamicina y las estreptograminas, no inductoras, mantienen su actividad siempre que la producción no sea inducida por algún otro factor, como podría ser el empleo conjunto de macrólidos de 14 y 15 átomos. La inducción se ha relacionado con la presencia de cladinosa en los macrólidos de 14 y 15 átomos. Los macrólidos de 16 átomos de carbono no contienen este azúcar, lo que explicaría que no actúen como inductores.

Algunas cepas de neumococo y *S. pyogenes* presentan una proteína de membrana (Mef) que expulsa a macrólidos de 14 y 15 átomos, pero no a los de 16 (fenotipo de resistencia M). Por otro lado, cepas de *Staphylococcus*

aureus presentan una bomba de expulsión activa Msr(A) sobre los macrólidos.

Por último, en enterobacterias se han detectado enzimas que hidrolizan el anillo lactona de los macrólidos.

Los fenotipos MLS_B y M son transferibles por trasposones.

Farmacocinética

La biodisponibilidad oral es moderada; no obstante, la administración en forma de ésteres la mejora, y permite la administración oral. La roxitromicina es el macrólido que presenta mayor biodisponibilidad, ya que se absorbe en su totalidad y no presenta efecto de primer paso.

Los macrólidos se distribuyen ampliamente en los tejidos y se fijan entre un 60 y un 90% a las proteínas plasmáticas, fundamentalmente a la alfa-2-globulina. En general, penetran muy bien en leucocitos polimorfos nucleares, macrófagos y linfocitos. La entrada de los macrólidos en el interior de las células se produce por difusión pasiva, haciéndolo más velozmente su forma no ionizada, para la cual la membrana celular es permeable. Son liposolubles y escasamente ionizados, lo que condiciona su amplia distribución (tisular y en líquidos biológicos). La concentración alcanzada en el interior de las células puede llegar a sobrepasar a la plasmática de 10 a 100 veces. En este sentido, hay que destacar que la concentración tisular de azitromicina es elevada y persistente (incluso hasta 7 días). No atraviesan la barrera hematoencefálica (la concentración en el líquido cefalorraquídeo es inferior al 10% de la sérica), en condiciones normales las concentraciones alcanzadas en líquido sinovial son escasas, y en general pasan a la saliva, secreciones bronquiales, leche materna y atraviesan la barrera placentaria.

Son metabolizados por enzimas del sistema microsomal hepático P-450 (CYP3A4). Algunos macrólidos pueden inhibir la actividad enzimática CYP3A4, lo que se traduce en el incremento de los niveles plasmáticos de aquellos fármacos que son sustratos de esta enzima (tablas 48-2 y 48-3).

No es necesario ajustar la dosis de los macrólidos en pacientes con alteración leve de la función renal. La extracción de macrólidos mediante diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal) es escasa.

Efectos adversos

En líneas generales, los macrólidos son fármacos bien tolerados por el paciente. Los efectos adversos asociados con más frecuencia al uso de eritromicina son: *alteraciones gastrointestinales* (dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o diarrea), tanto tras la administración oral como parenteral, y parecen debidas a un efecto estimulante del fármaco sobre la motilidad gastrointestinal (efecto procinético); se ha descrito prácticamente con todos los macrólidos, pero parece mayor con los derivados que poseen anillo de 14 átomos. Rara vez se ha notificado *colitis pseudomembranosa*.

TABLA 48-2. Características farmacocinéticas de los macrólidos

Antibiótico	C _{máx}	t _{máx}	t _{1/2} (h)	PP (%)	ER	Dosis (mg)
Anillo 14 átomos						
Eritromicina	4,2	2-4	1,9-2,1	65-90	7,5	500 v.o.
— Estolato	9,9	—	—	—	—	500 v.o.
— Lactobionato	0,8	—	1	—	—	500 v.o.
Oleandomicina	6,6-7,9	2,4	13	73-96	50	150 v.o.
Roxitromicina	0,7-1,9	1-2	3-4	42-70	12-14	500 v.o.
Claritromicina	0,6-0,8	2	4-7	—	36	—
17-hidroxi-claritromicina	0,48	4-4,5	30-44	19	1,2-2,9	500 v.o.
Diritromicina	4,2	2-4	1,9-2,1	65-90	7,5	500 v.o.
Anillo de 15 átomos						
Azitromicina	0,62	2,5	40	40	6-15	500 v.o.
Anillo de 16 átomos						
Espiramicina	7-8	—	2	30	< 10	2-3 (g/día)
Josamicina	0,6-2,5	1	1,5-2	15	< 20	500 v.o.
Dietilmidecamicina	1,8	1	2	—	< 10	1.000 v.o.

C_{máx}: concentración máxima (mg/l); ER: eliminación renal; PP: proteínas plasmáticas; t_{máx}: tiempo en alcanzar la concentración máxima (h); t_{1/2}: semivida de eliminación.

TABLA 48-3. Capacidad interactuante de los diferentes grupos de macrólidos

Elevada (grupo 1)	Baja (grupo 2)	Sin capacidad interactuante (grupo 3)
Eritromicina	Fluritromicina	Diritromicina
Oleandomicina	Claritromicina	Azitromicina
	Roxitromicina	Rokitamicina
	Josamicina	Espiramicina
	Midecamicina	

Aunque muy poco frecuente, se han descrito casos de *pancreatitis aguda* en el tratamiento con eritromicina (tanto oral como por vía intravenosa). Aparece a las pocas horas de la administración y cede tras la supresión del fármaco. Se piensa que se debe a un espasmo en el esfínter de Oddi.

Más raramente se produce hepatotoxicidad y reacciones alérgicas (erupción cutánea, fiebre y eosinofilia). Pueden producir hepatitis colestática, con semiología típica y manifestaciones bioquímicas (incremento bilirrubina, fosfatasa alcalina y transaminasas); suele comenzar a los 10 días de tratamiento y revierte con la suspensión del fármaco en 2-3 semanas. Esta complicación, que se estima en un 9%, es más frecuente con eritromicina (estolato), josamicina y midecamicina. La claritromicina produce un ligero aumento de las transaminasas en un 5%.

La aparición de eritema cutáneo y urticaria es la complicación más frecuente de midecamicina (después de los trastornos digestivos). También se produce con roxitromicina y espiramicina; por el contrario, es raro que aparezca tras el uso de claritromicina y azitromicina.

La administración a dosis elevadas de eritromicina (4 g/día), particularmente en pacientes ancianos o con

insuficiencia renal, puede producir sordera que, a veces, va precedida de vértigo o acúfenos. Este efecto indeseable revierte tras la retirada del fármaco. Este efecto se ha notificado también con claritromicina y azitromicina a altas dosis y durante tratamientos prolongados.

TABLA 48-4. Efectos adversos de los macrólidos

Gastrointestinales
— Intolerancia (dolor abdominal, náuseas y vómitos)
— Pancreatitis
Hepatotoxicidad
Eritromicina
Josamicina
Miomicina
Roxitromicina
Ototoxicidad
Como factor de riesgo: insuficiencia renal
Reacciones alérgicas
— Eritema cutáneo (midecamicina, roxitromicina, espiramicina)
— Fiebre
— Eosinofilia
Otros
— Infertilidad masculina
— Estenosis hipertrofica de piloro
— Agravamiento de miastenia gravis
— Insuficiencia hepática fulminante
— Mucositis
— Íleo paralítico
— Hipotermia
— Trastornos psiquiátricos
— Anemia hemolítica
— Nefritis
— Esofagitis ulcerosa
— Alargamiento del intervalo QT (eritromicina, claritromicina)

La claritromicina y eritromicina, administradas por vía intravenosa pueden producir flebitis. Por este motivo, deben profundirse a través de una vena de grueso calibre, diluidas en 250 ml de solución salina y de forma lenta, aproximadamente en 1 h.

La eritromicina, azitromicina, espiramicina y roxitromicina se consideran seguros para ser administrados durante el embarazo (Categoría B según la Food and Drug Administration norteamericana).

En líneas generales, el perfil de efectos adversos asociados a los nuevos macrólidos es similar al de la eritromicina. No obstante, son mejor tolerados a nivel gastrointestinal (tabla 48-4).

Interacciones farmacológicas

Los macrólidos pueden producir interacciones con otros fármacos por reducir su metabolismo hepático en el sistema del citocromo P-450, aumentando la concentración sérica de éstos. El mayor efecto se produce con la administración de eritromicina, ya que se administra a dosis más elevadas, si bien la capacidad potencial para producir interacciones es variable para los diferentes grupos de macrólidos (tablas 48-3 y 48-5). Los macrólidos incluidos en el grupo 1 deben ser evitados en pacientes que requieran tratamiento simultáneo con otros fármacos que sean metabolizados por enzimas del citocromo P-450. También deben asociarse con precaución, o asociarse sólo si es imprescindible, los macrólidos del

grupo 2, vigilando la posibilidad de interacción y, si es necesario, reduciendo la dosis del fármaco cuyo metabolismo puede ser inhibido. Por último, la posibilidad de interacciones es muy baja si se utilizan los macrólidos del grupo 3.

Aplicaciones terapéuticas

Las indicaciones, en líneas generales, son superponibles a todos los macrólidos, ya sean electivas o alternativas; estas últimas, principalmente, en caso de alergia a la penicilina o contraindicación al uso de tetraciclinas. Entre las indicaciones figuran el tratamiento de infecciones de vías respiratorias superiores, inferiores y área de otorrinolaringología, infecciones de piel y tejidos blandos, acné, infecciones genitales no gonocócicas, gastroenteritis (ocasionadas por *Campylobacter jejuni*), úlcera gástrica y duodenal (por *H. pylori*) (tabla 48-6).

TELITROMICINA

La telitromicina pertenece al grupo de los cetólidos, emparentados con la familia de los macrólidos. Su estructura química deriva de los macrólidos de 14 átomos donde se ha sustituido la L-cladinoso por un grupo ceto en posición C3, se ha añadido un grupo metoxi en C6 y un grupo carbamato en C11 y C12. La presencia de los grupos ceto y metoxi le confiere mayor estabilidad en medio ácido, mejora su biodisponibilidad, la actividad in-

TABLA 48-5. Interacciones farmacológicas de los macrólidos

Inhibición enzimática (CYP450)	Disminución absorción de los macrólidos
— Acenocumarol	— Alimentos (excepto claritromicina, cuya absorción aumenta)
— Alfentanilo	— Antiácidos
— Anticonceptivos orales (también puede verse disminuida su eficacia)	Disminución de las concentraciones séricas de los macrólidos
— Astemizol	— Rifampicina
— Bromocriptina	— Rifabutina
— Bloqueadores de los canales de calcio	Disminución de las concentraciones séricas de otros fármacos
— Cafeína	— Zidovudina
— Carbamacepina	Asociaciones antagónicas
— Ciclosporina	— Lincosamidas y cloranfenicol (se unen a la misma región ribosomial que los macrólidos)
— Cisaprida	— Penicilinas (ven disminuida su eficacia por el efecto bacteriostático de los macrólidos)
— Colchicina	Interacciones físico-químicas
— Derivados ergotamínicos	— Soluciones con vitaminas B o C
— Digoxina	— Cefalotina
— Disopiramida	— Cloranfenicol
— Fenitoína	— Tetraciclinas
— Inhibidores de la proteasa	— Fenitoína
— Lovastatina	— Heparina
— Metadona	— Soluciones glucosadas
— Metilprednisolona	Interacciones con técnicas analíticas
— Midazolam	— Determinación de transaminasas mediante técnicas colorimétricas
— Quinidina	
— Pimozida	
— Teofilina	
— Terfenadina	
— Triazolam	
— Valproato	
— Warfarina	

TABLA 48-6. Aplicaciones terapéuticas de los macrólidos

Primera elección	Alternativos
<ul style="list-style-type: none"> — Neumonías por bacterias atípicas — Uretritis y cervicitis no complicadas y no gonocócica (<i>Chlamydia trachomatis</i>, <i>Mycobacterium urealyticum</i> y <i>Haemophilus ducreyi</i>) — Infecciones por <i>Mycobacterium avium</i> en pacientes con el VIH — Infecciones intestinales por <i>Campylobacter jejunii</i> — Infección por <i>Helicobacter pylori</i> — Enfermedad «por arañazo de gato» 	<ul style="list-style-type: none"> — Alergia a la penicilina en infecciones por microorganismos sensibles (estafilococos, estreptococos) — Profilaxis de endocarditis infecciosa — Difteria y tratamiento de portadores — Tratamiento de portadores de <i>Neisseria meningitidis</i> — Infecciones por <i>Haemophilus influenzae</i> — Sífilis en alérgicos a penicilinas — Infecciones en pacientes con IR (donde estén contraindicados otros antibióticos nefrotóxicos) — Enfermedad de Lyme — Lepra

IR: insuficiencia renal.

tracelular e impide la inducción de resistencia MLS_B. Por otro lado, la presencia del grupo carbamato supone una mejora en la actividad antimicrobiana, debido a que interacciona con dos dominios del ribosoma bacteriano, en concreto en el dominio V y II (en este punto con una afinidad 10 veces mayor que los macrólidos).

Desde el punto de vista de su espectro de actividad, la telitromicina es eficaz frente a las bacterias frecuentemente implicadas en las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad y en patógenos intracelulares (tabla 48-7).

La telitromicina se absorbe rápidamente tras su administración oral (biodisponibilidad del 57%), presenta una fijación a proteínas plasmáticas del 70%, se metaboliza a nivel hepático (se comporta como inhibidor competitivo de CYP3A4 y CYP2D6) y la eliminación renal es inferior al 10%, aunque puede incrementarse en situaciones de insuficiencia hepática. La semivida de eliminación es de aproximadamente 9 h, aunque el intervalo de administración utilizado es de 24 h, gracias a las elevadas concentraciones alcanzadas y al efecto postantibiótico de este fármaco.

Presenta menos interacciones que los macrólidos (tabla 48-8) y su perfil de efectos adversos es similar al de los macrólidos (tabla 48-9).

En relación con su posología, se administra por vía oral a dosis de 800 mg/24 h. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada y su uso en niños no está contraindicado. En pacientes con insuficiencia renal grave es necesario disminuir la dosis a la mitad. No se dispone hasta el momento de suficientes datos para establecer la seguridad de la telitromicina durante el embarazo y la lactancia.

Las indicaciones de telitromicina deben suscribirse a infecciones del área de la otorrinolaringología, exacerbaciones de bronquitis crónica y neumonía adquirida en la comunidad y como alternativa a betalactámicos o macrólidos (en caso de patógenos intracelulares).

QUINOLONAS

Las quinolonas presentan una estructura química formada por dos anillos, con un nitrógeno en posición 1, un grupo carbonilo en posición 4 y un grupo carboxilo en la posición 3. Aunque la potencia y el espectro aumentan de manera significativa cuando llevan un átomo de flúor en la posición 6, también lo hace su toxicidad; por este motivo se ha desarrollado una nueva sustancia en la que se ha retirado el átomo de flúor de la posición 6, garenoxacino (desfluorquinolona).

TABLA 48-7. Actividad (CMI₉₀ en mg/l) frente a microorganismos sensibles de telitromicina frente a macrólidos

Germen	Telitromicina	Eritromicina	Claritromicina	Azitromicina
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,03	0,06	0,03	0,12
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,03	0,12	0,06	0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,12	0,5	0,25	0,12
<i>Legionella pneumophila</i>	0,06	0,5	0,25	0,5
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,001	0,01	0,01	0,001
<i>Campylobacter pneumoniae</i>	0,25	0,12	0,03	0,12

TABLA 48-8. Interacciones farmacológicas de telitromicina

Inhibición enzimática (CYP450)
— Astemizol
— Cisaprida
— Digoxina
— Ergotamina
— Inmunosupresores
— Levonogestrel
— Midazolam
— Pimozida
— Ritonavir
— Sinvastatina
— Teofilina
— Terfenadina
— Warfarina
Disminución de las concentraciones séricas de otros fármacos
— Sotalol
Aumento de las concentraciones plasmáticas de telitromicina
— Ketoconazol

TABLA 48-9. Efectos adversos de telitromicina

Efecto adverso	Frecuencia (%)
Diarrea	3-20
Náuseas	8-12
Vómitos	0,6-5
Dispepsia	2
Alteración enzimas hepáticas	0,5-11
Erupción cutánea	0,5-2
Reacción alérgica grave	0,4
Trombocitosis	5,5
Cefalea	4
Mareo	2-6
Alteración de la acomodación	0,7

Clasificación

Al igual que las cefalosporinas, se clasifican en cuatro generaciones, que guardan relación con un espectro similar entre las quinolonas pertenecientes a un mismo grupo (tabla 48-10).

Mecanismo de acción

Las quinolonas producen una inhibición directa en la síntesis de ADN bacteriano, mediante una interacción

TABLA 48-10. Clasificación de las quinolonas

Quinolona	Espectro
Primera generación — Ácido nalidíxico — Ácido pipemídico	Bacilos entéricos gramnegativos (ITU)
Segunda generación — Norfloxacinó — Enoxacinó — Ciprofloxacino — Ofloxacino	Bacilos entéricos y no entéricos gramnegativos Cocos grampositivos <i>Staphylococcus aureus</i> sensibles a metilicina <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Tercera generación — Levofloxacino	Todo lo anterior más estreptococos grampositivos*
Cuarta generación — Moxifloxacino — Garenoxacinó	Todo lo anterior más anaerobios*

*Los antibióticos van sumando las actividades que le preceden.

del fármaco con complejos formados por el ADN y una de las dos enzimas dianas de las quinolonas (pertenecientes a la familia de las topoisomerasas tipo II): ADN-girasa y la topoisomerasa IV.

La inhibición de la ADN-girasa se traduce en alteraciones del «superenrollamiento» y, en el caso de la topoisomerasa IV en la inhibición de las hebras de ADN-hijo.

Al parecer, la actividad de las quinolonas en las bacterias gramnegativas se centra en el bloqueo de la ADN-girasa, mientras que en las bacterias grampositivas acontece sobre la topoisomerasa IV, aunque existen excepciones para algunas bacterias.

Se comportan como antibióticos bactericidas dependientes de la concentración ($C_{m\acute{a}x}/CMI$ debe ser superior a 10) y poseen efecto postantibiótico.

Resistencia

Se conocen dos mecanismos de resistencia: a) la disminución de las concentraciones intrabacterianas del fármaco, mediado por una alteración en las porinas o la existencia de bombas de expulsión, y b) la alteración de las dianas de las quinolonas por mutación en los genes que codifican la ADN-girasa y la topoisomerasa IV.

Se ha encontrado una relación inversa entre la concentración de la quinolona y la selección de mutantes resistentes. La infradosificación de las quinolonas o el empleo de preparados de baja actividad condicionará la selección de cepas en una primera mutación, tras lo cual

TABLA 48-11. Algunos parámetros farmacocinéticos de las quinolonas

Fármaco	BO (%)	t _{1/2} (h)	PP (%)	Vd (l/kg)	ER (%)
Ácido nalidíxico	80	1,5	80-90	0,3-0,4	80
Ciprofloxacino	60-85	3-5	20-45	2-3	40-60
Enoxacino	75-80	5	40-50	1,7-2	65-70
Norfloxacino	35-45	7	15	1,7-2	30-50
Ofloxacino	85-95	12	10-30	1,3-1,8	70-90
Levofloxacino	> 95	7	40	1,4	80
Moxifloxacino	90	13	45-50	3	40

BO: biodisponibilidad oral; ER: excreción renal; PP: proteínas plasmáticas; t_{1/2}: semivida de eliminación; Vd: volumen de distribución.

estas cepas podrán desarrollar con facilidad una segunda mutación que hará extensiva la resistencia a toda la familia de quinolonas.

Las consecuencias de lo expuesto han conducido al establecimiento de un nuevo valor de actividad que determina la concentración que debe alcanzar la quinolona para evitar la aparición de una segunda mutación, denominado MPC (*mutation prevention concentration*).

Farmacocinética

Absorción. Todas las quinolonas presentan una buena y rápida absorción por vía oral, que es dificultada por los alimentos. Su excelente biodisponibilidad los convierte en antibióticos útiles para el tratamiento ambulatorio (por vía oral) y para el tratamiento secuencial

de la vía intravenosa a la oral en pacientes hospitalizados (tabla 48-11).

Distribución. Todas las quinolonas se unen a proteínas plasmáticas en un bajo porcentaje, inferior al 50% (en general en un 20-40%) y se distribuyen ampliamente por tejidos y fluidos corporales (volumen de distribución de 1-4 l/kg).

Metabolismo y eliminación. Su eliminación se produce fundamentalmente por vía renal por secreción tubular y filtración glomerular en más del 90% en forma activa, y el resto se metaboliza a nivel hepático. Este hecho hace preciso ajustar la dosis de algunos compuestos en pacientes con insuficiencia renal (tabla 48-12). La metabolización hepática se produce por oxidación (citocromo P-450) y conjugación. La metabolización por vía del citocromo puede conducir a una inhibición competitiva del metabolismo de otros fármacos.

Efectos adversos

En general, las quinolonas son bien toleradas; sin embargo, pueden producir con frecuencia efectos indeseables leves y reversibles. Entre estos efectos adversos, en su mayoría extensivos a todo el grupo, cabe destacar: alteraciones digestivas (náuseas, vómitos), alteraciones del sistema nervioso central (vértigo, cefalea) y alteraciones articulares (tabla 48-13).

Interacciones

Las principales interacciones que pueden originar las fluorquinolonas (tabla 48-14) son: aumento de las concentraciones plasmáticas de teofilina (excepto ofloxacino), prolongación del tiempo de protrombina cuando se administran junto a derivados cumarínicos, y en los pacientes tratados con cimetidina y pefloxacino hay que reajustar la dosis de la quinolona por aumento de la semivida plasmática de este último.

TABLA 48-12. Dosificación de las quinolonas. Ajuste en la insuficiencia renal

Fármaco	FR normal	Cl _{cr} 50-10 (ml/min)	Cl _{cr} < 10 (ml/min)
Ácido pipemídico	400 mg/12 h	Sin cambios	No alcanza concentración urinaria suficiente
Ácido nalidíxico	500-1.000 mg/6 h	Sin cambios	Sin cambios
Ciprofloxacino	250-750 mg/12h	1 dosis/18 h	1 dosis/24 h
Norfloxacino	400 mg/12 h	1 dosis/24 h	1 dosis/24 h
Ofloxacino	200-400 mg/12 h	1 dosis/24 h	1/2 dosis/24 h
Levofloxacino	500 mg/12-24 h (v.o./i.v.)	1/2 dosis/24-48 h	1/2 dosis/48 h
Moxifloxacino	400 mg/24 h	Sin cambios	Sin cambios

Cl_{cr}: aclaramiento de creatinina; FR: función renal; i.v.: vía intravenosa; v.o.: vía oral.

TABLA 48-13. Efectos adversos de las quinolonas

Digestivo (5%): náuseas, vómitos, diarreas
Neurológicos (5%): cefaleas, mareos, convulsiones, movimientos anormales. Son <i>dependientes</i> de la dosis y desaparecen al suspender el tratamiento
Hepáticos (1%): elevación de transaminasas
Alteraciones en el cartílago de crecimiento (1%)
Hipersensibilidad con prurito, urticaria, fotosensibilidad, eosinofilia y fiebre (1%)
Cardiovasculares (1%): hipotensión, taquicardia, prolongación intervalo QT
Alteraciones hemáticas (ácido nalidíxico): sobre todo en personas con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, que pueden sufrir hemólisis y anemia

TABLA 48-14. Interacciones farmacológicas de las quinolonas

Quinolona	Fármaco	Resultado de la interacción
Ácido nalidíxico Ácido oxolínico Ácido pimemídico	Carácter básico	↑ Concentración sérica y urinaria de las quinolonas
Quinolonas v.o.	Antiácidos Sucralfato Cinc Sulfato ferroso Suplementos de calcio Didanosina Probenecida	↓ Absorción de las quinolonas ↑ Semivida de eliminación de las quinolonas
Fluorquinolonas (excepto norfloxacin y ofloxacin) Ácido pipemídico	Teofilina	↑ Concentración plasmática de teofilina
Ácido nalidíxico Ciprofloxacino Norfloxacino	Acenocumarol	↑ Efecto anticoagulante
Ciprofloxacino Norfloxacino	Ciclosporina	↑ Concentración vascular de ciclosporina

TABLA 48-15. Infecciones en las que no deben utilizarse fluorquinolonas como tratamiento electivo

- Infecciones urinarias no complicadas sensibles a otros fármacos
- Enfermedad pélvica inflamatoria
- Sífilis
- Tratamiento inicial de la osteomielitis causada por *Staphylococcus aureus*
- Neumonía extrahospitalaria
- Otitis media
- Sinusitis
- Faringitis estreptocócica
- Infecciones por anaerobios

Los antiácidos que contienen sales de aluminio o magnesio disminuyen la absorción de las quinolonas por formación de quelatos insolubles.

Aplicaciones terapéuticas

Las quinolonas de primera generación se utilizan exclusivamente en las infecciones del tracto urinario bajo, no complicadas y producidas por gérmenes sensibles.

Las fluorquinolonas han demostrado su eficacia en infecciones dérmicas producidas por estafilococos, así como en infecciones mixtas de tejidos blandos producidas por aerobios gramnegativos, en la osteomielitis en pacientes ambulatorios, en infecciones del sistema nervioso central (pefloxacino y ofloxacin) producidas por gramnegativos, infecciones biliares, intestinales (se consideran de elección frente a *Shigella* spp.) y pulmonares (sobreinfecciones respiratorias en pacientes con bronquiectasias, donde suelen predominar microorganismos gramnegativos como *Pseudomonas* spp.). El ciprofloxacino es uno de los fármacos de elección frente al *M. avium complex*. Además, el ciprofloxacino es una alternativa válida en el tratamiento de los portadores del meningococo en el adulto (contraindicado en niños).

No obstante, las excelentes características de las fluorquinolonas han contribuido a su utilización masiva, detectándose de forma frecuente una incorrecta prescripción. Este uso abusivo está permitiendo la aparición de resistencias. Por ello algunos autores recomiendan evitar su uso en determinadas infecciones en las que podrían ser utilizados otros antibióticos de forma más efectiva (tabla 48-15).

Su uso está contraindicado durante el embarazo, la lactancia y en niños (han demostrado tener un efecto inhibidor sobre el cartílago de crecimiento en animales de experimentación).



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Es importante controlar cualquier cambio en la función hepática durante la administración de macrólidos.
- La administración de macrólidos por vía intramuscular es muy dolorosa, por lo que debe rotarse el lugar de la inyección y que ésta sea profunda.
- Administrar sólo soluciones diluidas de macrólidos por vía venosa y observar con frecuencia si aparecen signos de flebitis.
- La administración de macrólidos junto a otros fármacos obliga a estar alerta ante posibles interacciones.
- No administrar quinolonas a niños, embarazadas o lactantes.
- Durante la administración intravenosa de quinolonas es necesario controlar los signos de toxicidad neuronal (cefaleas).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Alós JI. Quinolonas. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2003;21:261-8.
 Azanza JR, Sádaba B, Mediavilla A, Flórez J. Quinolonas. Sulfamidas. Trimetoprima. Cotrimoxazol. Nitrofurantoína. Antisépticos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana*. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 1169-86.
 Bar-Oz B, Bulkowstein M, Benyamini L, et al. Use of antibiotic and analgesic drugs during lactation. *Drug Safety*. 2004;26:925-35.
 Mediavilla A, Azanza JR, Honorato J. Macrólidos. Cetólidos. Lincosamidas. Tetraciclinas. Cloranfenicol. Otros antibióti-

cos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana*. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 1141-68.

Mensa J, García-Vázquez E, Vila J. Macrólidos, cetólidos y estreptogramíneas. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2003;21:200-7.

Parra J, Peña A, Martínez MA, Hernández J. Quinolonas. Sulfamidas. Trimetoprima. Cotrimoxazol. *Medicine*. 2006;9:3538-43.
 Sánchez F, Sánchez J. Antibióticos macrólidos. *Medicine*. 2006;9:3591-6.

Van Bambeke F, Michot JM, Van Elre J, Tulkens PM. Quinolones in 2005: an update. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:256-80.



CASOS CLÍNICOS

124. Paciente de 57 años con broncopatía en tratamiento con teofilina y corticoterapia vía inhalatoria. Se le prescribe eritromicina por reagudización de su broncopatía relacionada con una infección respiratoria de vías altas. A los 7 días de haber iniciado el tratamiento acude al centro de salud refiriendo náuseas, vómitos, cefaleas y palpitaciones. ¿Qué valoración hace de este cuadro clínico?
125. Un paciente de 68 años recibe tratamiento con eritromicina a una dosis de 1 mg/6 h por neumonía. A los 10 días de tratamiento el paciente acude al hospital aquejado de zumbidos en los oídos y disminución en la audición. La exploración otorrinolaringológica no aporta ningún dato significativo. Entre las pruebas complementarias que se le realizan sólo destaca una creatininemia de 2 mg/dl. ¿A qué atribuye la sintomatología por la que acude el paciente al hospital?
126. Paciente de 45 años intervenido de fractura abierta de tibia en tratamiento con ciprofloxacino por vía intravenosa. A los 4 días de haber iniciado el tratamiento refiere cefalea y 24 h más tarde experimenta una crisis convulsiva. ¿Piensa que el cuadro guarda relación con la administración del antibiótico?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

283. ¿Qué macrólido produce menor número de interacciones farmacológicas?:
 - a) Midecamicina.
 - b) Josamicina.

- c) Claritromicina.
- d) Eritromicina.
- e) Azitromicina.

284. ¿Qué antibiótico pertenece al grupo de los cetólidos?:

- a) Eritromicina.
- b) Moxifloxacino.
- c) Telitromicina.
- d) Azitromicina.
- e) Levofloxacino.

285. ¿Qué efecto adverso es más frecuente con el uso de macrólidos?:

- a) Hepatotoxicidad.
- b) Molestias gastrointestinales.
- c) Ototoxicidad.
- d) Hipersensibilidad.
- e) Todas las anteriores.

286. ¿Qué antibiótico no pertenece al grupo de macrólidos?:

- a) Eritromicina.
- b) Claritromicina.
- c) Azitromicina.
- d) Espiramicina.
- e) Espectinomicina.

287. ¿Qué quinolona se administra una vez al día?:

- a) Ciprofloxacino.
- b) Enoxacino.
- c) Norfloxacino.
- d) Moxifloxacino.
- e) Ácido nalidíxico.

288. ¿Qué quinolona presenta mayor espectro antibacteriano?:

- a) Ciprofloxacino.
- b) Enoxacino.
- c) Norfloxacino.
- d) Moxifloxacino.
- e) Ácido nalidíxico.

ANTIBIÓTICOS AMINOGLUCÓSIDOS

E. Martín Aureoles, M.M. Arrebola Ramírez, M.R. Cabello Porras
y J.P. de la Cruz Cortés

OBJETIVOS

- Identificar los distintos aminoglucósidos más utilizados.
- Conocer las características farmacocinéticas, reacciones adversas e interacciones de los aminoglucósidos de más amplia utilización.
- Conocer el espectro antibacteriano de los aminoglucósidos como base para entender la utilización de estos antibacterianos en las distintas enfermedades infecciosas.

INTRODUCCIÓN

Los aminoglucósidos constituyen un grupo de antibióticos bactericidas de gran importancia en antibioterapia, fundamentalmente por su actividad sobre enterobacterias y otras bacterias gramnegativas (en especial *Pseudomonas* spp.), que con frecuencia son resistentes a otros antibióticos. Sin embargo, el alto índice de resistencia y su toxicidad condicionan en gran medida su utilización.

La mayoría de los aminoglucósidos son de origen natural (aislados en cultivos de *Streptomyces* o *Actinomices*), aunque también se han desarrollado derivados semisintéticos de los anteriores.

Su estructura química consta de un anillo aminociclitol central asociado a 2-3 aminoazúcares mediante uniones de tipo glucosídico. La gran analogía estructural entre los distintos antibióticos aminoglucósidos les confiere unas características físico-químicas similares. Son sustancias muy hidrosolubles y de carácter básico.

CLASIFICACIÓN

La clasificación se recoge en la tabla 49-1. La espectinomicina, desde el punto de vista de su estructura, es un aminoglucósido, dado que posee un anillo aminociclitol, pero no contiene enlaces glucosídicos. Estas diferencias en su estructura química le confieren una farmacocinética, farmacodinamia y perfil de efectos adversos distintos de los del resto de los aminoglucósidos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los aminoglucósidos son bactericidas y actúan de forma independiente al ciclo vital de la bacteria, pero necesitan una condición de aerobiosis y un mecanismo de transporte activo hacia el interior de la bacteria.

Los aminoglucósidos inhiben la síntesis proteica actuando sobre el ribosoma bacteriano en las etapas inicia-

TABLA 49-1. Clasificación de los fármacos aminoglucósidos

Grupo I o aminoglucósidos clásicos	Estreptomina Dihidroestreptomina
Grupo II o de espectro ampliado	Kanamicina Gentamicina Tobramicina Sisomicina Amikacina Dibekacina Netilmicina
Grupo III o de uso tópico	Neomicina Paramomicina
Grupo IV o semejante a los aminoglucósidos	Espectinomina

les de activación y formación del complejo de iniciación. El antibiótico se une a sus dianas ubicadas en la subunidad 30S (estreptomina) o en ambas subunidades, 30S y 50S (resto de los aminoglucósidos). El efecto resultante es la producción por parte de la bacteria de proteínas anómalas que imposibilitan su multiplicación.

Estos antibióticos, para alcanzar su punto de acción, deben penetrar en el interior de la bacteria, atravesando la pared y la membrana externa. Este paso se realiza mediante un proceso de transporte activo que precisa la presencia de: *a*) oxígeno, y por ello, cuando existen condiciones anaeróbicas, el aminoglucósido no puede penetrar en el interior, y *b*) proteína transportadora que no existe en los gérmenes grampositivos.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

La aparición de resistencias bacterianas a los aminoglucósidos es frecuente y uno de los problemas más acuciantes con su uso. El mecanismo de resistencia puede ser cromosómico o extracromosómico.

Mecanismo cromosómico

Resistencia ribosómica. Producida por una mutación en la proteína P10 de la subunidad 30S (que afecta de manera especial a la estreptomina).

Impermeabilidad de la pared y membrana celular. Se produce por una alteración en los mecanismos de transporte de la membrana, lo que reduce el acceso del aminoglucósido al interior de la célula. Su frecuencia va en aumento, especialmente a nivel hospitalario y en relación con la bacteria *Pseudomonas aeruginosa*.

Mecanismo extracromosómico

Es el mecanismo principal de resistencia a estos antibióticos. Se produce como consecuencia de la síntesis de

enzimas que modifican la estructura y disminuyen la actividad de los aminoglucósidos: acetiltransferasas, nucleotidil o adeniltransferasas y fosfotransferasas. La síntesis de estas enzimas es constitutiva (se producen en presencia o ausencia del antibiótico). La información genética necesaria para la síntesis de estas enzimas está contenida en plásmidos y trasposones, que son transmitidos por conjugación entre las bacterias gramnegativas.

ESPECTRO DE ACTIVIDAD

Son muy activos frente a bacilos gramnegativos aerobios (entre ellos enterobacterias, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp.), y moderadamente activos frente a bacterias grampositivas. No son activos frente a anaerobios.

La actividad frente a bacterias grampositivas es limitada con la excepción de *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis*. Los estreptococos y enterococos son con frecuencia resistentes a los aminoglucósidos.

Estreptomina y amikacina son activos frente a *Mycobacterium tuberculosis*, y la amikacina también presenta actividad frente a micobacterias atípicas. La estreptomina presenta buena actividad frente a *Brucella*, *Yersinia* y *Pasteurella*, y la paramomicina frente a algunos protozoos (*Entamoeba histolytica*) y helmintos (teniasis), mientras que la espectinomina presenta elevada sensibilidad por *Neisseria gonorrhoeae*.

Los aminoglucósidos no experimentan efecto inóculo, por lo que su actividad no disminuye por una mayor densidad bacteriana, además presentan efecto postantibiótico de larga duración.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Debido a su elevada polaridad, los aminoglucósidos, en condiciones normales, no se absorben por vía oral, pero tampoco son degradados en el intestino. Estos dos hechos permiten el uso de estos antibióticos contra gérmenes localizados en el tubo digestivo.

Administrados por vía tópica tampoco se absorben, salvo que la superficie de administración sea grande (quemaduras, irrigaciones peritoneales, etc.). También se utilizan por vía inhalatoria (tobramicina), oftálmica (gentamicina y tobramicina) e intratecal (gentamicina).

La vía idónea para el tratamiento de infecciones sistémicas es la parenteral (intramuscular o intravenosa).

Distribución

No se fijan a proteínas plasmáticas (5-30%) (tabla 49-2). Atravesan mal la barrera hematoencefálica, a excepción de los niños y neonatos. Atravesan la barrera placentaria, y pueden ocasionar sordera en el feto (aunque su potencial teratogenidad está en discusión).

Presentan tendencia a acumularse en órganos como el oído y riñón, lo que explica la toxicidad a estos niveles.

TABLA 49-2. Parámetros farmacocinéticos de los antibióticos aminoglucósidos

Fármaco	Unión a PP (%)	t _{máx} (h)	Vd (l/kg)	t _{1/2} (h)
Amikacina	10	0,5-1	0,25	2-3
Estreptomicina	35	0,5-1	0,25	2,5
Gentamicina	10	0,5-1	0,25	2
Kanamicina	5	0,5-1	0,26	2,1
Neomicina	10	0,5-1	0,25	3
Netilmicina	10	0,5-1	0,25	2-2,5
Sisomicina	< 10	0,5-1	0,25	2-3
Tobramicina	10	0,5-1	0,33	2,2

PP: proteínas plasmáticas, t_{máx}: tiempo que tarda en alcanzarse la concentración máxima; t_{1/2}: semivida de eliminación; Vd: volumen de distribución.

Su volumen de distribución se corresponde con el del compartimento extracelular (0,25 l/kg), pero se puede ver alterado en determinadas circunstancias (tabla 49-3). En este sentido, un incremento en el volumen de distribución (como ocurre en grandes derrames, insuficiencia cardíaca congestiva y en pacientes críticos) condiciona una disminución de la concentración máxima (C_{máx}), lo que afecta la eficacia del aminoglucósido, ya que ésta depende de la C_{máx} alcanzada.

Metabolización y eliminación

Los aminoglucósidos no sufren ningún proceso de biotransformación en el organismo. Se excretan a nivel renal mediante filtración glomerular (aunque también existe un pequeño componente de reabsorción tubular), y su velocidad de eliminación depende directamente de la función renal. Por ello, en pacientes con deterioro de la función renal puede acumularse el fármaco y originar la aparición de efectos adversos. La semivida de eliminación en pacientes con función renal conservada es de

2-3 h, y se puede prolongar hasta 50-100 h en pacientes anúricos.

Con la edad, el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular descienden, reduciéndose la eliminación de aminoglucósidos en los pacientes geriátricos. Además, esta menor eliminación se acompaña de una reducción en el volumen de agua extracelular, por lo que ambos factores condicionan una mayor concentración plasmática del antibiótico y un mayor riesgo de toxicidad. En neonatos existe un mayor volumen de distribución y una inmadurez de los sistemas de eliminación, por lo que en esta etapa de la vida será recomendable incrementar la dosis y, a su vez, el intervalo de administración (esta recomendación se mantiene en niños hasta los 5 años).

La hemodiálisis extrae aproximadamente el 50% de la dosis administrada y la diálisis peritoneal entre un 20 y un 30%.

FARMACODINAMIA

Los aminoglucósidos presentan capacidad bactericida dependiente de la concentración del fármaco. En este sentido, se reconoce que la proporción C_{máx}/concentración mínima inhibitoria (CMI) es un buen predictor de eficacia clínica (un valor de 10 supone una rápida eliminación de bacterias sensibles).

Estos antibióticos presentan efecto postantibiótico tanto sobre bacterias grampositivas como gramnegativas. El efecto postantibiótico de los aminoglucósidos perdura entre 2 y 4 h, siendo mayor cuanto mayor es la C_{máx} alcanzada.

En condiciones en las que las bacterias son expuestas a concentraciones de aminoglucósidos inferiores a la CMI pueden hacerse resistentes mediante mutación, fenómeno conocido como resistencia adaptativa. Este tipo de resistencia es subsanable si se eleva la C_{máx} del fármaco.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos son frecuentes y están relacionadas con el estrecho margen terapéutico de estos antibióticos. Su perfil más característico es la toxicidad renal, auditiva y neurológica.

Nefrotoxicidad

Es un efecto dependiente de la dosis y se debe a la reabsorción parcial de los aminoglucósidos por las células del epitelio del túbulo proximal. La nefrotoxicidad cursa con *necrosis tubular proximal* y *alteración glomerular* que se traduce en disminución del filtrado glomerular (proteinuria, cilindruria, incremento de urea, creatinina, etc.). Todos los aminoglucósidos pueden producir este cuadro clínico. Su frecuencia de aparición oscila entre un 5 y un 25%.

Las células tubulares renales tienen capacidad de regeneración, por lo que es habitual que la suspensión del tratamiento lleve a la normalización de la función renal.

TABLA 49-3. Factores que alteran la distribución de los antibióticos aminoglucósidos

Reducción del volumen de distribución	Aumento del volumen de distribución
Fiebre Vómitos Diarrea	Insuficiencia cardíaca congestiva Peritonitis Ascitis Sobrecarga de líquidos Posparto Neonato

La nefrotoxicidad se relaciona directamente con la cantidad de fármaco administrado, por lo que aparece con mayor frecuencia con dosis altas y tratamientos prolongados. También se ha comprobado que la administración en forma de infusión venosa continua es más nefrotóxica que la administración intermitente (cada 8-12 h), y que ésta, a su vez, conlleva mayor riesgo que la administración en dosis única. La administración del fármaco en una sola dosis al día parece ser menos nefrotóxica, por ser saturable la capacidad de absorción por parte de las células del túbulo renal proximal.

Los diuréticos potentes (furosemida y ácido etacrínico), otros fármacos tóxicos a nivel renal y diversas situaciones clínicas aumentan la ototoxicidad y nefrotoxicidad de los aminoglucósidos (tabla 49-4).

Ototoxicidad

Es irreversible y se relaciona con las concentraciones de fármaco en sangre, pudiendo afectar la rama auditiva, la rama coclear del VIII par craneal, o ambas a la vez (por acúmulo del aminoglucósido en la perilinfa y endolinfa del oído interno, donde destruye de forma irreversible las células sensoriales vestibulares y cocleares). La frecuencia de aparición se estima en un 0,5-5% de los pacientes. Esta toxicidad a nivel auditivo se manifiesta clínicamente en su inicio por *tinnitus* y *sensación de ocupación del conducto auditivo*; y a nivel vestibular, como *cefaleas*, *náuseas*, *vómitos*, *dificultad para mantener el equilibrio y vértigo*.

Bloqueo neuromuscular

Se manifiesta por *midriasis*, *parálisis flácida* y *debilidad neuromuscular respiratoria*, que puede conducir a *apnea*. Se relaciona con una reducción de la liberación de acetilcolina en el ganglio presináptico y bloqueo de los receptores colinérgicos postsinápticos. Es un fenómeno poco frecuente y su tratamiento exige el empleo de un fármaco

inhibidor de la colinesterasa y calcio. Este efecto adverso se observa cuando se administra el aminoglucósido de forma rápida (bolo) por vía intravenosa, en especial cuando se administran conjuntamente con anestésicos o bloqueadores neuromusculares.

La administración de gluconato cálcico puede revertir el cuadro.

Otros efectos adversos

Mucho menos frecuentes son: hipersensibilidad, eosinofilia (estreptomina), mala absorción intestinal (neomicina por vía oral), y dolor en el punto de administración (espectinomina) (tabla 49-5).

INTERACCIONES

Las interacciones de los aminoglucósidos que presentan mayor relevancia son las que se producen por la administración conjunta con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos o aquellos que pueden favorecer la nefrotoxicidad por aminoglucósidos (tabla 49-6).

Algunos autores han descrito un efecto protector del verapamilo en relación con la nefrotoxicidad por aminoglucósidos, probablemente relacionado con un bloqueo de la entrada del fármaco en el interior de la célula del túbulo renal.

Se puede mejorar la eficacia de los aminoglucósidos asociándolos con betalactámicos, para obtener un efecto sinérgico. Sin embargo, no podemos olvidar que algunas penicilinas interactúan *in situ* con los aminoglucósidos, formándose amidas inactivas. Por este motivo no deben mezclarse ambos antibióticos en el mismo líquido de infusión.

Los aminoglucósidos administrados por vía oral pueden alterar la flora intestinal y reducir la producción de vitamina K, por este motivo puede verse incrementada la acción de los anticoagulantes orales.

TABLA 49-4. Factores de riesgo asociados a la ototoxicidad y nefrotoxicidad por aminoglucósidos

Aumenta el riesgo de ototoxicidad	Aumenta el riesgo de nefrotoxicidad
<ul style="list-style-type: none"> • Edad (edades extremas de la vida) • Insuficiencia renal • Concentración sérica: <ul style="list-style-type: none"> > 2 µg/ml para gentamicina y tobramicina > 4 µg/ml para amikacina • Concentración sérica máxima: <ul style="list-style-type: none"> > 12-15 µg/ml para gentamicina y tobramicina > 30 µg/ml para amikacina • Dosis total diaria • Dosis acumuladas • Administración conjunta con fármacos nefrotóxicos u ototóxicos • Exposición previa con aminoglucósidos • Duración del tratamiento (factor más importante) 	<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Insuficiencia renal • Concentración sérica: <ul style="list-style-type: none"> > 2 µg/ml para gentamicina y tobramicina > 4 µg/ml para amikacina • Concentración sérica máxima: <ul style="list-style-type: none"> > 12-15 µg/ml para gentamicina y tobramicina > 30 µg/ml para amikacina • Dosis total diaria • Dosis acumuladas • Administración conjunta con fármacos nefrotóxicos • Exposición previa con aminoglucósidos • Duración del tratamiento • Hipovolemia • Sepsis

TABLA 49-5. Efectos adversos relacionados con el uso de antibióticos aminoglucósidos

Más frecuentes	Otros efectos adversos
<ul style="list-style-type: none"> • Ototoxicidad • Nefrotoxicidad • Bloqueo neuromuscular 	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones gastrointestinales • Pirosis • Malabsorción • Sobreinfección por candidas • Tos y sibilancias (administración tobramicina de forma inhalada) • Alteración hepática (elevación transitoria de transaminasas) • Alteraciones sanguíneas (discrasias sanguíneas) • Intolerancia local • Dolor e induración en el lugar de administración • Radiculitis • Cefalea (administración intratecal) • Reacciones de hipersensibilidad • Anafilaxia • Eosinofilia • Fiebre • Exantema cutáneo • Angioedema • Dermatitis exfoliativa • Efectos teratogénicos

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

La estreptomycin se utiliza como tratamiento alternativo de la tuberculosis resistente (1 g/24 h por vía intravenosa durante 2 meses). Es el tratamiento de elección de la tularemia (0,5 g/12 h, durante 7 días) y la peste (1 g/12 h, durante 10 días). En el tratamiento de la brucelosis se utiliza estreptomycin (1 g/24 h, durante 2 semanas) asociada a doxiciclina (45 días).

La mayor utilidad clínica de los aminoglucósidos del grupo II es el tratamiento de las infecciones por bacterias aerobias gramnegativas resistentes a antibióticos de menor toxicidad, principalmente las enterobacterias (especialmente productoras de betalactamasas de espectro ampliado) y *Pseudomonas aeruginosa*.

No obstante, no se preconiza su uso en monoterapia sino asociado a otros antibióticos, habitualmente betalactámicos o glucopéptidos, en particular para el tratamiento de las endocarditis producidas por estreptococo, estafilococo o enterococo. La única excepción podría ser el tratamiento de las infecciones del tracto urinario (tabla 49-7).

La tobramicina administrada en forma de aerosol inhalado es eficaz en el tratamiento crónico de pacientes con fibrosis quística que sufren infecciones respiratorias por *P. aeruginosa*.

Es aconsejable restringir el uso de amikacina en situaciones graves o infecciones producidas por microorganismos resistentes al resto de aminoglucósidos o en pacientes inmunodeprimidos, puesto que su espectro es mayor al del resto de los aminoglucósidos.

TABLA 49-6. Interacciones más relevantes de los antibióticos aminoglucósidos

Fármaco	Efecto de la interacción
Ácido etacrínico Furosemida	↑ Ototoxicidad por aminoglucósidos
Fármacos nefrotóxicos Metoxifluorano Anfotericina B Vancomicina Cisplatino Ciclosporina Cefaloridina Cefalosporina	↑ Nefrotoxicidad por aminoglucósidos
Verapamilo	↓ Nefrotoxicidad por aminoglucósidos
Betalactámicos Carbenicilina Ticarcilina Azlocilina Piperacilina Mezlocilina	Inactivación al mezclarse en el mismo líquido de la infusión
Anticoagulantes orales	Riesgo de hemorragia con aminoglucósidos administrados por vía oral
Digoxina	↓ Concentración plasmática de digoxina en pacientes que reciben neomicina
Indometacina	↑ En la concentración plasmática de aminoglucósido (reducción en la eliminación renal)
Sulfato de magnesio Bloqueantes neuromusculares Anestésicos hidrocarburos halogenados (inhalación) Transfusiones masivas de sangre citrada	Parada respiratoria (muy poco frecuente)

La neomicina se utiliza ocasionalmente en el tratamiento de la encefalopatía hepática (1 g/6 h) y habitualmente en la profilaxis de la cirugía de colon (3 g/día, repartido en 3 dosis el día antes de la intervención). La neomicina y otros aminoglucósidos se utilizan también por vía tópica en infecciones de oído o conjuntiva, se recomienda el uso de neomicina, ya que no se emplea por vía sistémica por su elevada toxicidad, y evitar el uso tópico (que en ocasiones puede tener un escaso control médico) de los otros aminoglucósidos para no inducir resistencias. La neomicina, junto a eritromicina o metronidazol, se emplea también en la profilaxis preoperatoria de la cirugía electiva de colon.

La paromomicina oral es una alternativa al metronidazol en el tratamiento de la amebiasis, y a la niclosamida

TABLA 49-7. Indicaciones de los antibióticos aminoglucósidos

	Como tratamiento		Como tratamiento alternativo
Estreptomicina	<ul style="list-style-type: none"> • Turalemia • Peste • Brucelosis (asociado a doxiciclina) 	Estreptomicina	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberculosis resistente
Aminoglucósidos sistémicos + Betalactámicos o antibióticos glucopéptidos	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones por gramnegativos resistentes a otros antibióticos en pacientes hospitalizados 	Amikacina	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones por gramnegativos resistentes al resto de aminoglucósidos en pacientes hospitalizados • Pacientes inmunodeprimidos
Aminoglucósidos sistémicos + Betalactámicos o antibióticos glucopéptidos	<ul style="list-style-type: none"> • Endocarditis 	Cefepime o carbapenemes + Aminoglucósidos	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes neutropénicos
Aminoglucósidos sistémicos	<ul style="list-style-type: none"> • Infección urinaria por gramnegativos (preferentemente enterobacterias productoras de BLEA) • Meningitis por gramnegativos (tratamiento local) 	Neomicina	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxis antibiótica en cirugía colónica • Infecciones óticas y conjuntivales
Aminoglucósidos sistémicos + Clindamicina o metronidazol	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones intraabdominales 		
Neomicina	<ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatía hepática 	Paromomicina	<ul style="list-style-type: none"> • Amebiasis • Teniasis

BLEA: betalactamasa de espectro ampliado.

en algunas helmintiasis. También se emplea en el tratamiento de la criptosporidiasis intestinal.

La espectinomina se puede utilizar como alternativa en el tratamiento de la gonorrea (en la actualidad esta indicación recae sobre cefalosporinas o quinolonas).

Se ha establecido una relación entre las concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos y la aparición de efectos adversos. En este sentido, se han definido unos rangos de concentración terapéutica, dentro de los que los aminoglucósidos resultan eficaces con el mínimo riesgo de toxicidad (tabla 49-8). Estos rangos se han estable-

cido para la concentración máxima, obtenida 30 min tras la administración intravenosa y 60 min tras la intramuscular; y para la concentración mínima, determinada inmediatamente antes de la nueva administración.

MONITORIZACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS

La monitorización de las concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos es necesaria inicialmente en todos los pacientes tratados con estos antibióticos, y posteriormente en los pacientes que desarrollen insuficiencia renal, o sometidos a hemodiálisis, o que presenten signos o síntomas de nefrotoxicidad y/u ototoxicidad, que lleven más de 5 días de tratamiento, que tengan mas de 60 años, o por falta de respuesta al tratamiento, existencia de infección grave, fiebre, obesidad, neonatos o pacientes con condiciones hemodinámicas inestables.

En la monitorización de las concentraciones de aminoglucósidos, las concentraciones plasmáticas «pico» se determinan para asegurar la eficacia, y las concentraciones «valle» para reducir el riesgo de toxicidad. La monitorización se realizará una vez se ha alcanzado el estado de equilibrio estacionario (el tiempo necesario para alcanzar este estado de equilibrio es equivalente a 4 o 5 vidas medias del fármaco), y en el caso de los aminoglucó-

TABLA 49-8. Rangos terapéuticos de las concentraciones plasmáticas de los antibióticos aminoglucósidos

Aminoglucósido	Concentración mínima (µg/ml)	Concentración máxima (µg/ml)
Gentamicina Tobramicina Netilmicina	1-2 (< 1, dosis única)	4-8
Amikacina	4-8 (< 1, dosis única)	20-25
Estreptomicina	—	25-30

TABLA 49-9. Dosificación de antibióticos aminoglucósidos en pacientes con función renal normal

Aminoglucósido	Adultos		Niños		Lactantes		Neonatos	
	mg/kg/día	Intervalo (h)	mg/kg/día	Intervalo (h)	mg/kg/día	Intervalo (h)	mg/kg/día	Intervalo (h)
Gentamicina Tobramicina	3-5	8-24	6-7,5	8-24	7,5	8	6	8-12
Netilmicina	4-6	8-24	6-7,5	8-24	7,5-9	8	6	8-12
Amikacina	15	8-24	15-22,5	8-24	15	8-12	15	8-12
Estreptomicina	15-25	24	20-30	12	—	—	—	—

TABLA 49-10. Dosificación de antibióticos aminoglucósidos en pacientes con insuficiencia renal

Aminoglucósido	Dosis mg/kg/día	Intervalo (h)		
		Cl _{cr} > 50 ml/min	Cl _{cr} > 10-50 ml/min	Cl _{cr} < 10 ml/min
Gentamicina Tobramicina	1,5	=	12-24	24-48
Netilmicina	1,3-2,2	=	12-24	24-48
Amikacina	5-7,5	12	24	24-48
Estreptomicina	0,5-1	=	24-72	72-96

Cl_{cr}: aclaramiento de creatinina.

sidios la extracción de la muestra se realizará transcurridas 24 h de haberse iniciado el tratamiento.

La dosificación de los aminoglucósidos deberá realizarse teniendo en cuenta sus concentraciones plasmáticas, ajustándolas al margen terapéutico establecido (posibilidad de ajuste individualizado de la dosis, lo que permite minimizar el riesgo de aparición de alguna reacción adversa) y la función renal del paciente (tablas 49-9 y 49-10).

Debe utilizarse la administración única siempre que sea posible, ya que se relaciona con un menor riesgo de toxicidad. No obstante, existen situaciones en las que no se ha demostrado un beneficio claro, como en la endocarditis bacteriana. Igualmente, el empleo de una dosis

única puede verse limitada en situaciones clínicas donde las concentraciones plasmáticas del fármaco son poco predecibles: reducción del aclaramiento de creatinina o aumento del volumen de distribución (grandes quemados, hepatopatía, ascitis o pacientes críticos con edemas generalizados).

Aunque sólo se han evidenciado efectos teratogénicos con la administración de estreptomina y kanamicina (Categoría D de la Food and Drug Administration norteamericana), no se recomienda la administración de antibióticos aminoglucósidos durante el embarazo (Categoría C). Su uso durante la lactancia no está restringido debido a su nula absorción oral.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- La infusión intravenosa de los aminoglucósidos empleados en el tratamiento de infecciones sistémicas debe durar al menos 30 min (la administración rápida puede originar la aparición de bloqueo neuromuscular).
- Es necesario controlar estrechamente la función renal del paciente (creatininemia, aclaramiento de creatinina), debido al elevado riesgo de nefrotoxicidad asociada al uso de aminoglucósidos.
- La monitorización de las concentraciones plasmáticas asegura un adecuado ajuste de la dosificación en función de las características del paciente y la respuesta al tratamiento. Realizar la determinación de las concentraciones de forma adecuada permite la óptima interpretación de los resultados.

- Por presentar problemas de estabilidad es necesario preparar la solución inmediatamente antes de su administración. No mezclar en la solución de infusión betalactámicos y aminoglucósidos, debido a que ocasiona problemas de inactivación.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bar-Oz B, Bulkowstein M, Benyamini L, et al. Use of antibiotic and analgesic drugs during lactation. *Drug Safety*. 2004;26:925-35.
- Espinosa A, Sanmartín P, Valverde J. Antibióticos aminoglucósidos. *Medicine*. 2006;9:3475-84.
- Gilbert DN. Once daily aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35:399.
- Hatala R, Dinh T, Cook DJ. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1996;124:717-25.
- Honorato J, Sádaba B, Escolar J, Quetglas E. Antibióticos aminoglucósidos. *Medicine*. 1998;7:3515-23.
- McCormack JP, Jewesson PJ. A critical reevaluation of the «therapeutic range» of aminoglycosides. *Clin Infect Dis*. 1992;14:320-39.
- Mediavilla A. Antibióticos aminoglucósidos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana*. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 1105-27.
- Mensa J, Gatell JM, Azanza JR, Domínguez-Gil A, García JE, Jiménez de Anta MT. *Guía de terapéutica antimicrobiana*. Barcelona: Masson; 2005.



CASOS CLÍNICOS

- 127.** Un paciente de 56 años hospitalizado por pielonefritis en tratamiento con gentamicina evoluciona favorablemente. A los 7 días se solicitan unas concentraciones plasmáticas del fármaco (concentración basal y pico). La administración del aminoglucósido se realiza en dosis única a las 9 h. La extracción de sangre se realiza a la 9.30 h y 11.00 h. Los valores obtenidos son altos para la muestra basal y dentro de su intervalo terapéutico para el valor pico. Ante el temor de que los niveles basales altos puedan favorecer la aparición de nefrotoxicidad se disminuye la dosis del antibiótico. A las 48 h de la medida anterior el paciente presenta escalofríos y fiebre de 39 °C. Valorar críticamente la situación.
- 128.** Tras la intervención quirúrgica de un paciente con un cuadro de peritonitis se pautan como antibioterapia cefoxitina y gentamicina. Se añaden los dos antibióticos al frasco de suero y se inicia la infusión. ¿Cómo considera esta medida?
- 129.** Paciente de 80 años en tratamiento ambulatorio con tobramicina por prostatitis y furosemida por insuficiencia cardíaca. Tras una analítica de control se obtienen unos valores de creatinina de 3 mg/dl. Comente los factores precipitantes del cuadro de deterioro renal.



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

- 289.** ¿Qué aminoglucósido se reserva para casos de multirresistencia?:
- Gentamicina.
 - Tobramicina.
 - Amikacina.
 - Neomicina.
 - Netilmicina.
- 290.** ¿Cuánto tiempo debe durar la infusión intravenosa de aminoglucósidos?:
- 5-10 min.
 - 15-20 min.
 - 30-60 min.
 - 90-120 min.
 - Siempre por encima de las 2 h.

291. ¿Qué efecto adverso es irreversible con el uso de aminoglucósidos?:

- a) Ototoxicidad.
- b) Molestias gastrointestinales.
- c) Nefrotoxicidad.
- d) Bloqueo neuromuscular.
- e) Discrasias sanguíneas.

292. ¿Qué antibiótico no pertenece al grupo de aminoglucósidos?:

- a) Gentamicina.
- b) Estreptomina.
- c) Tobramicina.
- d) Amikacina.
- e) Espiramicina.

293. ¿Por qué no deben administrarse los aminoglucósidos en forma de bolo intravenoso?:

- a) Porque son menos efectivos.
- b) Porque puede producirse un bloqueo neuromuscular.
- c) Porque cristalizan muy rápidamente.
- d) Porque no existen formas de presentación adaptadas para ese uso.
- e) Porque su efecto dura menos tiempo.

294. ¿Cuál es el principal factor de riesgo que incrementa la ototoxicidad por aminoglucósidos?:

- a) Edad avanzada.
- b) Deterioro previo de la función renal.
- c) Tratamiento previo con aminoglucósidos.
- d) Administración conjunta con otros fármacos nefrotóxicos.
- e) Duración del tratamiento.

ANTIBIÓTICOS DE AMPLIO ESPECTRO: tetraciclinas y cloranfenicol

E. Martín Montañez, E.I. Márquez Romero, E. Blanco Reina y J. Pavía Molina

OBJETIVOS

- Conocer el mecanismo de acción de estos antibióticos.
- Señalar los gérmenes sobre los que son activos estos fármacos.
- Conocer la utilidad clínica de estos antibióticos, teniendo en cuenta la actividad antibacteriana y sus características farmacocinéticas.
- Detectar la aparición de efectos indeseables que pudieran surgir con el uso de estos fármacos.
- Identificar las reacciones adversas de forma temprana para evitar situaciones clínicas de peor pronóstico.

INTRODUCCIÓN

Las tetraciclinas y el cloranfenicol fueron los primeros antibióticos que eran efectivos frente a bacterias grampositivas y gramnegativas. Por ello, tradicionalmente se han conocido como antibióticos de amplio espectro. En la actualidad existen sustancias nuevas de amplio espectro pertenecientes a otros grupos de antibióticos.

TETRACICLINAS

Grupo de antibióticos de amplio espectro cuyo nombre deriva de su estructura química (tetracíclica). Fueron descubiertas a mediados del siglo XX y aún siguen siendo uno de los grupos de antibióticos más ampliamente prescritos. Presentan semejanza estructural y similar espectro antibacteriano pero con algunas diferencias farmacocinéticas, por lo que sus aplicaciones terapéuticas difieren ligeramente. Son antibióticos bacteriostáticos, aunque a altas dosis pueden ser bactericidas para algunos gérmenes.

Clasificación

Como se ha comentado, las diferencias entre las distintas tetraciclinas se centran principalmente en su comportamiento farmacocinético, de ahí que se clasifiquen en relación con la duración de la acción farmacológica en tetraciclinas de: *a*) acción corta: tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina; *b*) acción intermedia: demeclociclina, metaciclina, y *c*) acción larga: doxiciclina, minociclina.

Mecanismo de acción

Son antibióticos bacteriostáticos que actúan inhibiendo la síntesis proteica frente a microorganismos en crecimiento. En su mecanismo de acción se distinguen tres etapas:

1. Acceso a los sitios de acción: el paso del antibiótico al interior de los microorganismos requiere la existencia de un transportador específico en la membrana celular. Este sistema de transporte consume energía, por lo que presenta características de transporte activo.
2. Unión o fijación a los sitios de acción: se fijan sobre la subunidad 30S del ribosoma de manera reversible, impidiendo la unión del ARN de transferencia al complejo ARN mensajero-ribosoma.
3. Consecuencia de la unión a los sitios de acción: se bloquea la adición de nuevos aminoácidos para ser incorporados a la cadena peptídica en formación, y por tanto no se forman nuevas proteínas, imprescindibles para la multiplicación del microorganismo. En ocasiones, si el microorganismo es muy sensible y la concentración de antibiótico alcanzada muy elevada, se puede provocar su destrucción y, por tanto, presentar propiedades bactericidas.

Acciones farmacológicas

Las tetraciclinas presentan un espectro antimicrobiano muy amplio que incluye tanto a bacterias grampositivas como gramnegativas, rickettsias, micoplasmas, clamidias, espiroquetas e incluso algunos protozoos y micobacterias, pero son tóxicas y en muchos casos existen mejores alternativas terapéuticas. Son muy activas y de elección en una serie de infecciones causadas por bacterias gramnegativas (*Brucella* y *Vibrio cholerae*), así como en infecciones causadas por *Chlamydia*, *Rickettsia* y *Mycoplasma pneumoniae*. Entre las espiroquetas son de elección frente a la *Borrelia* y de uso alternativo frente a *Lep-tospira* y *Treponema*. También son de segunda elección frente a *Actinomyces* y minociclina es eficaz contra *Neisseria meningitidis*.

Resistencia

Los gérmenes pueden hacerse resistentes a las tetraciclinas, fundamentalmente por la transmisión de plásmidos o más rara vez por mutación. El mecanismo bioquímico más importante es la desaparición del transportador de membrana que permite a las tetraciclinas su entrada en la bacteria; no obstante, la doxiciclina y la minociclina, al ser más lipófilas, pueden penetrar en el microorganismo sin el transportador y, por tanto, seguir presentando actividad.

Farmacocinética

La principal zona de absorción es la porción proximal del intestino delgado, donde las tetraciclinas de vida media corta e intermedia se absorben parcialmente (50-80%) y las de vida media larga prácticamente en su totalidad, sin apenas interferencias. Dada su capacidad quelante de iones metálicos, la administración conjunta con leche, algunos antiácidos y preparados con hierro, dis-

minuye su absorción al formar complejos no absorbibles. Su unión a proteínas plasmáticas es variable, pero por lo general alta (> 50%), se distribuyen bien por los tejidos, alcanzando altas concentraciones en hígado y bilis (concentraciones 5-20 veces superiores que en plasma), así como en pulmón, riñón, orina o próstata; además, atraviesan la barrera hematoencefálica y la placenta. Tienen afinidad especial por los tejidos en crecimiento o con metabolismo rápido, por lo que tienden a acumularse en huesos y dientes, sobre todo en el período fetal (no recomendadas en embarazadas) y los primeros años de vida. Se excretan principalmente por la orina en forma activa, aunque las de larga duración utilizan en su mayoría la vía hepatobiliar, eliminándose a través del tracto gastrointestinal. En parte por la presencia de fracción no absorbida y en parte por la eliminación hepatobiliar, la concentración de tetraciclinas en intestino es alta, de ahí su facilidad para actuar sobre la flora intestinal y alterarla.

Efectos adversos

Alteraciones gastrointestinales. La mayor parte de ellas surgen con la administración por vía oral, como anorexia, pirosis, náuseas, vómitos, flatulencia y diarrea. Si la diarrea es persistente (lo que ocurre con frecuencia en ancianos y en pacientes debilitados), puede deberse a alteración de la flora intestinal con sobreinfección, lo cual exige la inmediata suspensión del fármaco, rehidratación y tratamiento con vancomicina o metronidazol en los casos graves.

Alteraciones renales. Debido a que reduce a elevadas dosis la síntesis proteica en las células del huésped (efecto antianabólico), puede producir lesiones renales.

Alteraciones hepáticas. A dosis > 2 g/día y en especial por vía intravenosa, pueden causar degeneración grasa del hígado, y el mayor riesgo se detecta en mujeres embarazadas y en niños.

Alteraciones óseas y dentarias. Dada su acción quelante del Ca^{2+} , se depositan en estos tejidos durante su desarrollo, produciendo manchas en los dientes y deformidades óseas, por lo que se desaconseja administrar tetraciclinas a mujeres, embarazadas, lactantes y niños.

Otros efectos. Pueden inducir *fototoxicidad*, que es más frecuente con demeclociclina, además de *reacciones de hipersensibilidad* a nivel dérmico y *reacciones anafilácticas*. También pueden producir *síndrome vestibular* con mareos, vértigo, náuseas y tinnitus, que aparece a los 2-3 días de iniciado el tratamiento con minociclina, que es más frecuente en varones. Finalmente la administración por vía intramuscular es muy dolorosa y puede provocar *irritación* y la vía intravenosa *tromboflebitis*.

Interacciones farmacológicas

La absorción está fácilmente influida por alimentos (leche) y fármacos (antiácidos y suplementos de hierro), en los que están presentes cationes divalentes y trivalen-

tes (calcio, magnesio, aluminio, cinc y hierro) al formar complejos no absorbibles.

Fármacos inductores del metabolismo hepático microsomal, como son los anticonvulsivantes (barbitúricos, carbamacepina y fenitoína), pueden aumentar el metabolismo de las tetraciclinas, y por consiguiente disminuir sus concentraciones plasmáticas. Además, reducen el efecto de los anticonceptivos y potencian el de los anti-coagulantes orales.

Aplicaciones terapéuticas

Son antibióticos de primera elección en infecciones por rickettsias (tifus, fiebre Q, rickettsiosis exantemática, etc.), por clamidias (tracoma, psitacosis, infecciones urogenitales), por espiroquetas (fiebre recurrente y enfermedad de Lyme), neumonía atípica por *M. pneumoniae*, brucelosis (doxiciclina en monoterapia o combinada con rifampicina, estreptomycinina o gentamicina), tratamiento agudo del cólera junto con las medidas terapéuticas no antibióticas para el tratamiento de esta enfermedad. De segunda elección para la enfermedad de Weil (producida por *Leptospira*), frente a *Actinomyces* en el tratamiento de abscesos (doxiciclina), ante meningitis producida por *N. meningitidis* (minociclina), y frente a la sífilis. También son útiles en infecciones otorrinolaringológicas y como tratamiento del acné.

CLORANFENICOL

Es un antibiótico bacteriostático que fue aislado en 1947 a partir de cultivos de *Streptomyces venezuelae*, y que en la actualidad se obtiene por síntesis. Por su estructura es un fenicol (denominación bajo la que se incluyen dos fármacos: cloranfenicol y tianfenicol), derivado del ácido dicloroacético, que contiene un grupo nitrobenzeno. El entusiasmo inicial debido a su amplio espectro antimicrobiano y su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica fue atemperado por las comunicaciones de dis-crasia sanguínea y toxicidad renal.

En la actualidad se dispone de fármacos más seguros que el cloranfenicol; sin embargo, para pacientes en estado grave, cuando los antibióticos más seguros alternativos son menos eficaces sigue siendo muy útil, especialmente en el tercer mundo, para el tratamiento de infecciones graves por su disponibilidad, eficacia y bajo coste.

Mecanismo de acción

Antibiótico bacteriostático (con acción bactericida para algunos microorganismos) que actúa inhibiendo la síntesis proteica frente a microorganismos en crecimiento. En su mecanismo de acción se distinguen tres etapas:

1. Acceso a las zonas de acción: donde el paso al interior de los microorganismos no presenta graves inconvenientes debido a la gran liposolubilidad del antibiótico.

2. Unión o fijación a las zonas de acción: se fijan sobre la subunidad 50S del ribosoma de manera reversible, impidiendo la unión del ARN de transferencia al complejo ARN mensajero-ribosoma. El sitio de unión es similar al de los antibióticos macrólidos y de las lincosamidas, por lo que todos ellos compiten entre sí. También actúa sobre los ribosomas de las mitocondrias de células mamíferas (porción 70S), en consecuencia, puede inhibir la síntesis proteica a nivel mitocondrial, y eso explicaría su acción tóxica.
3. Consecuencia de la unión a los sitios de acción: se bloquea la adición de nuevos aminoácidos para ser incorporados a la cadena peptídica en formación, y por tanto no se forman nuevas proteínas, imprescindibles para la multiplicación del microorganismo.

Acciones farmacológicas

El cloranfenicol presenta un espectro antibacteriano bastante amplio y es un potente antimicrobiano frente a anaerobios, incluidos cocos grampositivos, como *Clostridium* y bacilos gramnegativos como *Bacteroides fragilis*. Puede inhibir el crecimiento de la mayoría de gérmenes grampositivos y gramnegativos. Al igual que las tetraciclinas, es activo frente a rickettsias, clamidias y micoplasmas.

El cloranfenicol es, por lo general, bacteriostático, restableciéndose la síntesis proteica tras la interrupción del tratamiento; sin embargo, es bactericida frente a algunos patógenos importantes como: *Haemophilus influenzae*, *Salmonella* spp., *Streptococcus pneumoniae* y *N. meningitidis*.

Resistencia

Han aparecido algunas cepas resistentes, siendo los bacilos gramnegativos los que mayor tasa de resistencia presentan (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* y *Pseudomonas aeruginosa*). Esta resistencia obedece fundamentalmente a la producción de una enzima acetiltransferasa (cloranfenicol acetiltransferasa) y está mediada por plásmidos.

Farmacocinética

Se absorbe bien a través de cualquier vía, aunque su absorción por vía intramuscular es impredecible, por lo que no es recomendable. Se presenta en forma de éster: palmitato (suspensión) y succinato (parenteral), que se hidrolizan para dejar libre al cloranfenicol activo. Se distribuye ampliamente por el organismo, ya que difunde bien por todos los tejidos y líquidos corporales, siendo su unión a proteínas plasmáticas del 50-60%. Por su liposolubilidad atraviesa la barrera hematoencefálica (haya o no infección meníngea), la placenta y llega al humor acuoso y vítreo al igual que al líquido sinovial, pleural y peritoneal. Principalmente se inactiva a través de metabolización hepática mientras que alrededor del 10% se excreta sin modificaciones en la orina. En los niños la eliminación es muy variable, y son necesarias la monitorización y la corrección de la dosis.

Efectos adversos

Alteraciones hematológicas. Destaca la anemia aplásica, de carácter idiosincrásico, se produce raramente pero es muy grave e imprevisible, con frecuencia irreversible y puede aparecer semanas o meses después de haber suspendido el tratamiento. También se pueden dar alteraciones hematológicas dependientes de la dosis, muy frecuentes, previsible y reversibles que cursan con reticulocitopenia y anemia (hacia el quinto día de iniciado el tratamiento), leucopenia y trombocitopenia (tras 2 o 3 semanas de tratamiento). En personas deficitarias en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa puede producir anemia hemolítica.

Otros efectos. Cabe señalar el síndrome gris, que aparece en los recién nacidos con concentraciones altas del fármaco en plasma, caracterizándose por la presencia de vómitos, taquipnea, distensión abdominal, cianosis, heces verdes, letargia, color grisáceo de la piel, incluso se puede producir colapso y muerte en un 40% de los casos. Se debe a la acción tóxica del fármaco sobre la actividad mitocondrial del hígado, miocardio y músculo esquelético. Otras reacciones menos frecuentes son las alteraciones neurológicas (neuritis óptica y periféricas), gastrointestinales (estomatitis, náuseas, vómitos, diarrea, colitis pseudomembranosa) y reacciones de hipersensibilidad.

Interacciones farmacológicas

Parece inhibir algunas enzimas microsomales hepáticas provocando un alargamiento de la vida media de fármacos como tolbutamida, clorpropamida, fenitoína, ciclosporina y warfarina, lo que puede llevar a producir una toxicidad grave. Por otra parte, el paracetamol puede

de inhibir su metabolismo, aumentando las concentraciones plasmáticas de cloranfenicol, mientras que otros fármacos inductores de enzimas microsomales como la rifampicina, fenitoína y fenobarbital pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de cloranfenicol.

Aplicaciones terapéuticas

Está indicado en meningitis bacterianas, producidas por *H. influenzae* resistente a la ampicilina, en pacientes alérgicos a betalactámicos y en las producidas por otras bacterias; absceso cerebral, en asociación con penicilinas; infecciones por anaerobios, donde es uno de los antibióticos más activos sobre bacterias anaerobias incluido *B. fragilis*. De segunda elección en la fiebre tifoidea y gastroenteritis aguda por *Salmonella*, puesto que ciprofloxacino o amoxicilina y cotrimoxazol son igual de eficaces y menos tóxicos. También en rickettsiosis, donde es una buena alternativa en caso de estar contraindicadas las tetraciclinas como ocurre en el embarazo, la insuficiencia hepática y niños < 8 años. También es seguro y eficaz en el tratamiento de conjuntivitis bacteriana por vía tópica.

TIAMFENICOL

Se trata de un fenicol análogo del cloranfenicol y con idéntico espectro antibacteriano, mecanismo de acción y toxicidad, a pesar de que fue sintetizado con el fin de evitar la toxicidad hematológica del anterior. Sin embargo, presentan diferencias notables desde el punto de vista farmacocinético: sustancia más soluble y estable en solución, no sufre metabolización hepática y se elimina en forma activa por la orina, lo que obliga a modificar las dosis en caso de insuficiencia renal.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

Tetraciclinas

- En pacientes con alteraciones renales se debe prestar atención a la aparición de signos de deshidratación, pérdida de peso, acidosis o azoemia, ya que si estos síntomas se manifiestan, el tratamiento debe ser interrumpido.
- No olvidar que las tetraciclinas están contraindicadas en embarazadas, insuficiencia hepática y niños < 8 años.
- Comprobar la función renal, hepática y hematopoyética a intervalos de tiempo regulares.
- Si aparece diarrea y ésta es persistente (lo que ocurre frecuentemente en ancianos y en pacientes debilitados), puede deberse a alteración de la flora intestinal con sobreinfección, lo cual exige la inmediata suspensión del fármaco, rehidratación y tratamiento con vancomicina o metronidazol en los casos graves.
- La administración de preparados por vía intramuscular debe ser profunda, ya que es muy dolorosa y puede provocar irritación. Además, se debe preguntar al paciente sobre alergias conocidas a la lidocaína, pues las preparaciones intramusculares suelen contenerla.

- La administración intravenosa debe realizarse lentamente y observar con atención el punto de administración ya que las administraciones prolongadas pueden causar tromboflebitis.

Cloranfenicol

- Debido a su toxicidad sobre la médula ósea, se recomienda realizar analítica de sangre, antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento (a intervalos de 48 h) y tras el tratamiento (varios meses después de la finalización del mismo de forma periódica). El tratamiento debe suspenderse si aparece alguna anomalía en la analítica.
- Para evitar el síndrome gris del recién nacido, y ante la disponibilidad de otros antibióticos, está contraindicada la utilización de cloranfenicol en el último trimestre de embarazo, el parto y el primer mes de vida. En caso de ser necesaria su utilización, no se debería superar la dosis diaria de 25 mg/kg.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Aschenbrenner D, Venable S. Drug therapy in nursing. 2.ª ed. Filadelfia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2006.
- British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. Vol. 51, marzo 2006.
- Brody TM, Lerner JL, Minneman KP. Human Pharmacology. Molecular to clinical. 3.ª ed. San Luis: Mosby; 1998.
- Deglin J, Vallerand A. Davis drug guide for nurses. 9.ª ed. Filadelfia: F.A. Davis Company; 2005.
- Flórez A, Armijo JA, Mediavilla A, editores. Farmacología humana. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003.
- Gorbach F. Los 5 minutos clave en la consulta sobre enfermedades infecciosas. 1.ª ed. Edición española adaptada al 2006. Picazo JJ, editor. Editorial Médica AWWWE, 2005.
- Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman-Gilman A. Goodman y Gilman's. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2003.
- Holt D, Harvey D, Hurley R. Chloramphenicol toxicity. Adverse Drug React Toxicol Rev. 1993;12:83-95.
- Malseed RT, Goldstein FJ, Balkon N. Pharmacology. Drug therapy and nursing considerations, 4.ª ed. Filadelfia: Lippincott; 1995.
- Mensa J, Azanza JR, Domínguez-Gil A, García JE, Gatell A. Guía de terapéutica antimicrobiana. 16.ª ed. Barcelona: Masson; 2006.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacología. 5.ª ed. Madrid: Elsevier España; 2004.
- Segura Luque JC. Brucelosis. Guías Clínicas. 2005;5. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/brucelosis.asp>
- Smilack JDS. The tetracyclines. Mayo Clin Proc. 1999;74:727-9.



CASOS CLÍNICOS

- 130.** Paciente que presenta episodios nocturnos de fiebre de 39 °C, cefalea intensa y dolor muscular. Relata haber comido queso fresco la semana anterior. Se hace el diagnóstico de confirmación tras el aislamiento del microorganismo. ¿Qué tratamiento farmacológico cree que le será prescrito por el médico?
- 131.** Acude a urgencias un paciente que presenta un cuadro repentino de diarrea muy abundante y dolor abdominal, sin vómitos ni fiebre. Refiere haber regresado de sus vacaciones en la India hace 2 días, donde ha tomado la precaución de beber agua mineral embotellada, aunque recuerda haber ingerido fruta tropical de un puesto ambulante. Tras el aislamiento del microorganismo se confirma el caso de cólera. ¿Qué medidas terapéuticas consideras más probables y cómo se podía haber evitado esta infección entérica?
- 132.** Paciente con un cuadro clínico de más de 2 semanas de evolución y que presenta fiebre, postración, dolor abdominal y erupción rosada en tórax y abdomen. Ante el diagnóstico de sospecha de fiebre tifoidea se le realiza un coprocultivo, y el resultado es positivo a *Salmonella typhi*. ¿Qué tratamiento antibiótico cree que se le prescribirá?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

- 295. Las tetraciclinas actúan inhibiendo:**
- a) La formación de la membrana celular.
 - b) La síntesis de la pared celular bacteriana.
 - c) La replicación del ADN bacteriano.

- d) La síntesis proteica.
- e) El metabolismo de ácido fólico.

296. Con respecto a las tetraciclinas, señale la respuesta correcta:

- a) La administración junto con leche y antiácidos incrementa su absorción.
- b) A concentraciones bajas son bactericidas frente a la mayoría de los microorganismos.
- c) Administradas en niños pueden producir deformidades óseas y manchas en los dientes.
- d) Una de sus principales reacciones adversas es la aplasia medular.
- e) La administración por vía intramuscular refuerza el cumplimiento terapéutico ya que no producen dolor ni irritación.

297. Las tetraciclinas son tratamiento de primera elección para:

- a) Tifus.
- b) Neumonía atípica por *M. pneumoniae*.
- c) Cólera.
- d) Brucelosis.
- e) Todas las anteriores.

298. Las tetraciclinas son una alternativa terapéutica para:

- a) Meningitis producida por *N. meningitidis*.
- b) Tratamiento del acné.
- c) Abscesos producidos por *Actinomyces*.
- d) Infecciones otorrinolaringológicas.
- e) Todas las afecciones anteriores.

299. Son reacciones adversas características de la administración de cloranfenicol:

- a) Anemia aplásica.
- b) Trombocitopenia.
- c) Leucopenia.
- d) Síndrome gris.
- e) Todas las anteriores.

300. A pesar de su toxicidad, el cloranfenicol es utilizado en el tratamiento de:

- a) Tos ferina.
- b) Meningitis causada por *H. influenzae*.
- c) Infecciones urinarias por *P. aeruginosa*.
- d) Escarlatina.
- e) Candidiasis.

OTROS ANTIBIÓTICOS: glucopéptidos, lincosamidas, oxazolidinonas y estreptograminas

E. Martín Aureoles, J.A. González Correa, L. Bellido Estévez y M.I. Lucena González

OBJETIVOS

- Identificar distintos grupos de antibióticos con un papel específico en la patología infecciosa.
- Conocer las características farmacocinéticas, reacciones adversas e interacciones de estos antibióticos.
- Conocer su espectro antibacteriano como base para entender la utilización de estos antibióticos en las distintas enfermedades infecciosas.

GLUCOPÉPTIDOS

Son un grupo de antibióticos que presenta un espectro de actividad restringido a gérmenes grampositivos. Su importancia en clínica está aumentando por su potente actividad sobre *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, bacterias cuya resistencia a penicilinas está aumentando considerablemente.

Clasificación

Los dos glucopéptidos comercializados hoy día son la vancomicina y la teicoplanina.

La vancomicina presenta una estructura peptídica tricíclica compleja con un peso molecular alto, mucho mayor que el de otros antimicrobianos, y su estructura es similar a la de la teicoplanina, aunque esta última es más liposoluble, lo que conlleva diferencias farmacocinéticas importantes.

Mecanismo de acción

Fundamentalmente inhiben la síntesis de la pared celular interfiriendo la producción de peptidoglicano, lo hacen en fases más precoces que los betalactámicos y no existen resistencias cruzadas.

Espectro de actividad

Su espectro de actividad comprende la mayor parte de los grampositivos. Son activos sobre estafilococos y estreptococos, incluyendo *Streptococcus pneumoniae* y *Enterococcus* spp. La actividad de la vancomicina y la teicoplanina es similar sobre *S. aureus*; la teicoplanina es más activa sobre estreptococos. También son activos sobre *Clostridium*, *Bacillus* y *Corynebacterium*.

Son bactericidas sobre bacterias en fase de división, excepto sobre enterococo y cepas de estafilococos tole-

rantes, en los cuales su efecto sería bacteriostático. Tienen un efecto postantibiótico de corta duración, de aproximadamente 2 h.

Mecanismo de resistencia

El amplio uso hospitalario de estos antibióticos debido al creciente problema de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) ha provocado la aparición de enterococos resistentes a la vancomicina. El mecanismo de resistencia se debe a la producción de diferentes ligasas capaces de producir precursores funcionales del peptidoglicano con afinidad disminuida para los glucopéptidos.

Las cepas de *S. aureus* tienen, en general, una elevada sensibilidad a los glucopéptidos. Los problemas de resistencia se comenzaron a notificar a partir de la década de 1990, y el mecanismo de resistencia no se conoce bien y no se relaciona con los genes *Van*, que codifican la resistencia de enterococos.

Farmacocinética

Dada su estructura química no se absorben bien por vía oral, y sólo se pueden administrar por esta vía para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa. Para tratar infecciones sistémicas, ambas deben ser administradas por vía parenteral.

Alcanzan buenas concentraciones en líquidos ascítico, pericárdico y pleural, alcanzando incluso concentraciones en el exudado de los abscesos similares a las plasmáticas. En el líquido cefalorraquídeo, la vancomicina puede alcanzar concentraciones que superen la concentración mínima inhibitoria (CMI) en meningitis, aunque se recomienda la administración intratecal o intraventricular si no hay respuesta favorable tras la administración intravenosa. La teicoplanina alcanza concentraciones superiores a la vancomicina en hueso pero no en el líquido cefalorraquídeo.

La principal diferencia farmacocinética es que la teicoplanina puede administrarse por vía intramuscular o en bolo y su semivida de eliminación más larga permite una única administración diaria.

Ambas se eliminan casi exclusivamente por filtración glomerular y deben ajustarse las dosis o el intervalo de dosificación según función renal (existen tablas de ajuste en función del aclaramiento de creatinina). En algunos casos, y concretamente para la vancomicina, también se aconseja la monitorización conjunta con las concentraciones plasmáticas (tratamientos prolongados, ancianos o niños menores de 1 mes, insuficiencia renal o administración concomitante con fármacos nefrotóxicos).

Interacciones

La vancomicina no debe administrarse en solución junto a otros fármacos. La asociación con otros fármacos nefrotóxicos (aminoglucósidos, ciclosporina, anfotericina) condiciona un incremento de la nefrotoxicidad.

Efectos adversos

El perfil de seguridad es similar para ambas salvo el típico cuadro del síndrome «del cuello rojo», que aparece tras la infusión rápida de vancomicina y se caracteriza por fiebre, escalofríos, parestesias y eritema en la cara, nuca y parte superior del tronco, pudiendo acompañarse de hipotensión y *shock*. Parece deberse a la liberación de histamina y otras sustancias vasoactivas y puede evitarse con la infusión intravenosa lenta.

Los efectos indeseables hematológicos (neutropenia, trombocitopenia, eosinofilia, agranulocitosis) y la fiebre se producen sobre todo en tratamientos prolongados y a dosis altas, y suelen ser reversibles tras la retirada del fármaco.

La ototoxicidad es rara, aunque no siempre reversible al suspenderse la medicación y suele producirse tras tratamientos prolongados.

La nefrotoxicidad debe tenerse en cuenta, sobre todo en el contexto de la administración con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos, efecto adverso poco frecuente y en general reversible al suspender el tratamiento.

También se han descrito manifestaciones cutáneas, alteración transitoria de las transaminasas y reacciones alérgicas graves (necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme).

Ambas están incluidas en la categoría C de riesgo fetal. La vancomicina se excreta por la leche materna y podría modificar la flora intestinal y producir algún efecto adverso (sensibilización, alergia, diarrea) aunque no se absorba, por lo que debe considerarse en cada caso de forma individual si mantener o suspender la lactancia durante su administración. No se dispone de datos concluyentes sobre las concentraciones alcanzadas por teicoplanina en leche materna.

Aplicaciones terapéuticas

Se consideran antibióticos de uso restringido por ser una de las pocas opciones disponibles ante grampositivos resistentes a betalactámicos y porque se ha evidenciado un riesgo de aparición de resistencias por su elevado consumo.

Sería tratamiento de elección en infecciones graves por grampositivos resistentes a betalactámicos (SARM, *S. epidermidis*) o en pacientes con alergia a betalactámicos. También en el tratamiento de la colitis pseudomembranosa que no responda a metronidazol, o en situaciones de gravedad del paciente.

En la endocarditis por *Corynebacterium* y meningitis por *Flavobacterium meningosepticum* se recomienda la administración intratecal.

Es también una alternativa válida en el tratamiento de la endocarditis estreptocócica por *Enterococcus faecalis*, en este caso en asociación con gentamicina.

Como profilaxis tras ciertos procedimientos en pacientes con alto riesgo de presentar endocarditis en alérgicos a betalactámicos, o en casos de implantes de mate-

riales o material protésico en hospitales con alto riesgo de infecciones por SARM o *S. epidermidis* resistente a meticilina.

Aunque ambos antibióticos se consideran equivalentes desde el punto de vista terapéutico, la experiencia clínica con vancomicina es mayor y debería ser considerada glucopéptido de referencia. La vancomicina es preferible en infecciones del sistema nervioso central (SNC) y endocarditis; en cambio, la administración intramuscular y unidosis diaria de teicoplanina la haría preferible en infecciones osteoarticulares. En colitis pseudomembranosa, la teicoplanina podría ser superior.

Se ha establecido un rango terapéutico para vancomicina con concentraciones plasmáticas pico de 40 µg/ml y valle de 10 µg/ml. La teicoplanina no requiere monitorización.

LINCOSAMIDAS

Son un grupo de antibióticos afines a los macrólidos en muchas características.

Clasificación

Se incluyen en este grupo la clindamicina y la lincomicina. La clindamicina es un derivado de la lincomicina que posee mayor actividad antibacteriana y mejor absorción oral, por lo que su utilidad clínica es mayor.

Mecanismo de acción

Las lincosamidas inhiben la síntesis proteica bacteriana al unirse a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano en los mismos receptores que la eritromicina y el cloranfenicol. Su efecto es fundamentalmente bacteriostático y pueden ser bactericidas a concentraciones elevadas.

Espectro de actividad

La clindamicina es hasta cuatro veces más potente que la lincomicina. Su espectro de acción incluye bacterias grampositivas aerobias (*Corynebacterium diphtheriae*, estreptococos y estafilococos, pero no enterococos), anaerobias y gramnegativas anaerobias. Su mayor utilidad deriva de su efectividad sobre anaerobios incluido *Bacterioides fragilis*, también activas sobre *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptoestreptococcus*, *Clostridium tetanis* y *Clostridium perfringens*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Veionella* y algunas especies de *Actinomyces*. Presenta actividad frente a algunos protozoos (*Toxoplasma gondii* y *Plasmodium* spp.).

Mecanismo de resistencia

Ocurre por metilación de los lugares de unión a los ribosomas (igual mecanismo que la eritromicina). Hay resistencia cruzada completa entre lincomicina y clindamicina. La transferencia por plásmidos puede llevar también aparejada la resistencia a eritromicina.

Farmacocinética

La clindamicina se absorbe bien por vía oral. Para la administración parenteral se utiliza el fosfato de clindamicina. La distribución es buena en líquidos sinovial, pleural y peritoneal y en hueso. Difunde mal al SNC. Atraviesa la barrera placentaria y se excreta por la leche materna. Se metaboliza en el hígado y se elimina fundamentalmente por vía biliar alcanzando en bilis concentraciones altas en ausencia de obstrucción. En casos de insuficiencia renal, si la función hepática es normal, no hay que modificar la dosis. No se elimina por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Interacciones

La lincomicina no debe tomarse con alimentos, ni hasta pasadas 2-4 h después de comer. Este efecto no se observa con clindamicina.

Los preparados antidiarreicos a base de caolín pueden reducir notablemente la absorción intestinal de lincomicina.

Efectos adversos

Los efectos adversos más importantes se producen a nivel gastrointestinal, siendo el más grave la colitis pseudomembranosa provocada por toxinas de *Clostridium difficile*, y relacionado con clindamicina de forma clásica, aunque puede aparecer con otros antibióticos. Es un cuadro más frecuente en mujeres de edad avanzada, que puede curar sin tratamiento específico pero que en algunos casos puede ser mortal y requerir tratamiento con vancomicina oral. La aparición de diarrea significativa durante la administración de clindamicina obliga a suspender el tratamiento de inmediato. Otros efectos secundarios descritos son: dolor abdominal, vómitos, reacciones de hipersensibilidad, alteraciones hematológicas, dermatológicas y elevación de las transaminasas.

A nivel local produce dolor en el lugar de la inyección intramuscular y puede producir tromboflebitis tras la administración intravenosa. Debe administrarse en infusión lenta (30-60 min), la inyección intravenosa rápida produce hipotensión y colapso cardiovascular.

Aplicaciones terapéuticas

Es una alternativa como tratamiento empírico cuando se sospechan infecciones por anaerobios, salvo las localizadas en el SNC. Se emplea como tratamiento de infecciones por estafilococos y estreptococos en pacientes alérgicos a betalactámicos. También en la profilaxis quirúrgica gastrointestinal y en la de endocarditis en alérgicos a la penicilina. Puede sustituir a la eritromicina en el tratamiento de infecciones por gérmenes sensibles en pacientes alérgicos a penicilina. Por vía tópica se usa en el tratamiento del acné. Tiene actividad antiprotozoaria y se utiliza en combinación para el tratamiento de paludismo, toxoplasmosis y babesiosis.

OXAZOLIDINONAS

Son un grupo de antibióticos sintéticos de una estructura muy diferente a la de otros antibióticos, en un principio descartados para su uso clínico por su elevada toxicidad, pero que posteriormente se sintetizaron nuevos derivados mejor tolerados. De este grupo sólo está autorizado en España el linezolid.

Mecanismo de acción

Inhibe la síntesis de proteínas por unirse a la subunidad ribosómica 50S en un punto muy próximo al sitio en el que se produce la unión entre las subunidades ribosómicas 50S y 30S, de tal forma que queda inhibida la formación del complejo de iniciación 70S, quedando por tanto bloqueada la síntesis de proteínas. Este mecanismo hace que no se hayan producido resistencias cruzadas con otros grupos de antibióticos. Su efecto es bacteriostático sobre la mayor parte de las bacterias, algunos estudios han demostrado actividad bactericida sobre *Streptococcus* spp.

Espectro de actividad

Su importancia radica en su actividad sobre bacterias grampositivas resistentes a otros grupos de antibióticos. Así, cabe destacar la actividad sobre SARM, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae* resistente a penicilina (en España las tasas de resistencia alcanzan el 50%), *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus agalactiae*, *E. faecalis* y *faecium* resistentes a vancomicina (ya resistentes a betalactámicos y aminoglucósidos). También presenta actividad *in vitro* sobre *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium avium*, lo que abre una puerta al tratamiento de infecciones por estas bacterias cada vez más resistentes.

Mecanismo de resistencia

La resistencia a linezolid no es fácilmente inducible. *In vitro* se han encontrado cepas de *S. aureus* y *E. faecalis*, que requieren concentraciones más elevadas de oxazolidinonas. En estas bacterias, los ribosomas presentan una menor capacidad de unión que los de las bacterias sensibles. Se ha demostrado que esta resistencia se asocia con mutaciones genéticas específicas del ARNr. La resistencia es cruzada entre oxazolidinonas pero no para antibióticos de otros grupos.

Farmacocinética

El linezolid se absorbe muy bien por vía oral, aunque también puede administrarse por vía intravenosa. Se metaboliza parcialmente vía hepática (oxidación) sin afectación del sistema citocromo P-450, y no es necesario el ajuste de dosis salvo en insuficiencia renal grave. Es un fármaco altamente dializable.

Interacciones

El linezolid es inhibidor de la monoaminoxidasa aumentando las concentraciones de aminas endógenas en el SNC, con el consiguiente riesgo de aumento de la presión arterial. Deben adecuarse las dosis en caso de administrar sustancias adrenérgicas como dopamina o adrenalina asociadas a linezolid. También es conveniente evitar la ingestión de alimentos ricos en tiramina por la posibilidad de producir hipertensión grave. Aunque no se ha descrito en ensayos clínicos, hay que tener precaución a la hora de administrarlo conjuntamente con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), por la posibilidad de aparición de un síndrome serotoninérgico (confusión, delirio, temblores, hiperpirexia).

Efectos adversos

Es bien tolerado. Los efectos secundarios más frecuentes son: diarrea, cefalea, náuseas y vómitos. También decoloración de la lengua, foliculitis y dolor abdominal. Se ha descrito algún caso de colitis pseudomembranosa. Se ha asociado con mielosupresión (trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia y anemia), por lo que se recomienda realizar controles hematológicos frecuentes sobre todo en tratamientos prolongados.

Aplicaciones terapéuticas

Es un antibiótico de uso restringido hospitalario. Su uso se limita al tratamiento de infecciones estafilocócicas resistentes a meticilina o glucopéptidos, en infecciones por neumococos resistentes a penicilina y en infecciones por *E. faecalis* resistente a vancomicina.

También en infecciones por grampositivos en pacientes donde no puedan emplearse los antibióticos de elección por su toxicidad.

ESTREPTOGRAMINAS

Este grupo de antibióticos emparentados, por estructura química, con macrólidos y lincosamidas, representan una alternativa terapéutica en infecciones por grampositivos.

Clasificación

Son quinupristina y dalfopristina, que se utilizan asociados en un solo fármaco (efecto sinérgico importante), ya que por separado tienen poca actividad antibacteriana.

Mecanismo de acción

Inhiben la síntesis proteica por inhibición irreversible a distintos puntos en la subunidad 50S.

Espectro de actividad

Presentan un perfil antibacteriano similar a linezolid, aunque *E. faecalis* suele ser resistente.

Mecanismo de resistencia

Modificaciones en los puntos de unión a la subunidad 50S ribosomal. Puede estar implicada la transmisión por plásmidos.

Farmacocinética

Se administran por vía intravenosa en solución con dextrosa y de forma lenta (infusión de 1 h). Presentan una buena distribución (exceptuando el tejido cerebral). Se metabolizan por el citocromo P-450, lo que condicio-

na elevada capacidad de interaccionar con otros fármacos metabolizados por esta vía.

Interacciones

Inhibición del metabolismo de fármacos que actúen como sustratos del CYP3A4.

Efectos adversos

Aunque suelen ser bien tolerados, pueden producir flebitis, así como alteraciones gastrointestinales, mialgias, artralgias, exantema y prurito.

Aplicaciones terapéuticas

Su uso debe estar restringido a infecciones por *S. aureus*, *E. faecalis* o *S. pneumoniae* resistentes a otros antibióticos.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Evitar la infusión en bolo de vancomicina por el riesgo de producir síndrome «del cuello rojo». Se evita con la infusión intravenosa lenta (500 mg/h aproximadamente). La administración rápida se asocia a la aparición de flebitis.
- Controlar la aparición de sintomatología auditiva o vertiginosa.
- Vigilar la función renal.
- Las lincosamidas deben administrarse en infusión lenta intravenosa, y es necesario extremar la vigilancia ante la aparición de colitis o diarrea franca (por la posibilidad de colitis pseudomembranosa).
- El linezolid y las estreptograminas son antibióticos de uso restringido a infecciones resistentes a otros antibióticos.
- Deben realizarse controles hematimétricos durante el tratamiento con linezolid.
- La administración de quinupristina/dalfopristina debe realizarse mediante infusión lenta en solución con dextrosa al 5%.
- Deben controlarse las interacciones con otros fármacos durante el tratamiento con quinupristina/dalfopristina.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Carmona PM, Romá E, Monte E, García J, Gobernado M. Papel linezolid en terapéutica antimicrobiana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:30-41.
- Diekema D, Jones RN. Oxazolidinone antibiotics. *Lancet*. 2001;358:1975-82.
- Mediavilla A. Antibióticos glucopéptidos. Oxazolidinonas. Estreptograminas. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana*. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 1141-8.
- Mediavilla A, Azanza JR, Honorato J. Macrólidos. Cetólidos. Lincosamidas. Tetraciclina. Cloranfenicol. Otros antibióticos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana*. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 1141-68.
- Mensa J, García-Vázquez E, Vila J. Macrólidos, cetólidos y estreptograminas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:200-7.
- Rodríguez A, Arnau JM. Glucopéptidos. *Medicine*. 2006;9:3282-8.
- Sádaba B, Azanza JR. Antibióticos macrólidos y otros antibióticos. En: Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, editores. Velázquez. *Farmacología básica y clínica*. 17.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 825-39.
- Saldaña M, Manzano MV. Tetraciclina, fenicoles, lincosamidas, polimixina, espectinomicina, fosfomicina. *Medicine*. 2006;9:3776-81.



CASOS CLÍNICOS

133. Un paciente hospitalizado en tratamiento con linezolid le comenta que está preocupado porque debe tomar otros cuatro fármacos y no sabe si el antibiótico que recibe puede provocar algún efecto sobre ellos. ¿Qué le indicaría?
134. Paciente de 65 años, en tratamiento con clindamicina, refiere desde las últimas 48 h dolor y diarrea (más de 5 deposiciones diarias). Se le suspende el tratamiento antibiótico y se instaura tratamiento con vancomicina oral. Considere esta decisión.



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

301. **¿Qué antibiótico pertenece al grupo de los glucopeptídicos?:**
- a) Moxifloxacino.
 - b) Bacitracina.
 - c) Vancomicina.
 - d) Eritromicina.
 - e) Clindamicina.
302. **¿Cuál es el mecanismo de acción de los antibióticos glucopeptídicos?:**
- a) Inhibición de la síntesis proteica.
 - b) Inhibición de la síntesis de la pared celular.
 - c) Inhibición de las topoisomerasas.
 - d) Alteración de la estructura de ADN bacteriano.
 - e) Inhibición del metabolismo bacteriano.
303. **¿Qué efecto adverso es el más preocupante con el uso de clindamicina?:**
- a) Hepatotoxicidad.
 - b) Molestias gastrointestinales.
 - c) Nefrotoxicidad.
 - d) Colitis pseudomembranosa.
 - e) Encefalopatía.
304. **¿Cuál es el mecanismo de acción de linezolid?:**
- a) Inhibición de la síntesis proteica.
 - b) Inhibición de la síntesis de la pared celular.
 - c) Inhibición de las topoisomerasas.
 - d) Alteración de la estructura de ADN bacteriano.
 - e) Alteración de la estructura de ARN bacteriano.
305. **¿Qué interacción presentan quinupristina/dalfopristina respecto a otros fármacos?:**
- a) Desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas.
 - b) Interacción de quelación.
 - c) Aumento del peristaltismo intestinal.
 - d) Inhibición del citocromo P-450.
 - e) Incremento de la excreción renal de otros fármacos.
306. **¿Qué efecto adverso relacionado con el uso de vancomicina se potencia con la administración conjunta de fármacos como aminoglucósidos, diuréticos o anfotericina B?:**
- a) Ototoxicidad.
 - b) Neutropenia.
 - c) Nefrotoxicidad.
 - d) Molestias gastrointestinales.
 - e) Síndrome «del cuello rojo».

ANTITUBERCULOSOS

E. Martín Montañez, J. de Pablo Molina, J.A. Gómez Luque y J. Pavía Molina

OBJETIVOS

- Describir la importancia epidemiológica de la tuberculosis a nivel mundial.
- Conocer los fármacos activos frente a *Mycobacterium tuberculosis* y su clasificación.
- Indicar las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos antituberculosos.
- Detectar los efectos adversos más importantes que pueden producir estos fármacos.
- Indicar las distintas pautas de tratamiento de la tuberculosis.
- Conocer los aspectos que a nivel de educación sanitaria deben tenerse en cuenta en la prevención y el tratamiento de la tuberculosis.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa, transmisible, crónica, producida por *M. tuberculosis* o bacilo de Koch, que cursa con un período prolongado de latencia entre la fase de infección y la de enfermedad, y que afecta principalmente a los pulmones, aunque también puede afectar a otros tejidos (pleura, ganglios, meninges, huesos y articulaciones). Estas bacterias se caracterizan por tener un crecimiento muy lento, lo que obliga a que las pautas terapéuticas sean por necesidad prolongadas. La tuberculosis es una enfermedad de transmisión casi exclusiva a través de la aerosolización de las secreciones respiratorias contaminadas, siendo la proximidad del contacto e infectividad de la fuente de infección los factores que ejercen una mayor influencia para que se produzca el contagio.

En la actualidad, la tuberculosis está fuera de control en muchas partes del mundo siendo la principal causa de muerte atribuible a un agente infeccioso único (unos dos millones de personas al año), de hecho, la Organización Mundial de la Salud estima que 1.000 millones de personas se infectarán durante el período 2000-2020. A pesar de los avances en los niveles de salud, han aparecido nuevos factores de riesgo como son la infección por el VIH, enfermedades crónicas debilitantes, la edad avanzada o la aparición de cepas resistentes a la quimioterapia antiinfecciosa, agravada por el abandono de los tratamientos. La tuberculosis es, por tanto, una enfermedad de gran importancia, ante la que es necesario plantear un diagnóstico correcto y concienciar al paciente de la importancia de mantener unas pautas de tratamiento continuadas y durante largo tiempo para erradicar el germen y evitar la aparición de resistencias. En España, entre 10 y 15 millones de personas están infectadas; sin embargo, hay que diferenciar entre dos conceptos: *a*) infección tuberculosa, que se produce cuando el sujeto entra en contacto con la micobacteria, desencadenándose una respuesta inmune que consigue controlar la infección, permaneciendo en estado de latencia el bacilo intracelularmente; estas personas no presentan síntomas ni hallazgos en la exploración física, pero pueden desarrollarla, y *b*) enfermedad tuberculosa, que viene definida por la presencia de síntomas y/o hallazgos en la exploración física del paciente.

CLASIFICACIÓN

Los fármacos antituberculosos se clasifican atendiendo a su valor terapéutico en *a*) de primera línea y de elección para el tratamiento de casos nuevos: isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E), estreptomycin (S), y *b*) de segunda línea, con menos actividad y más efectos adversos, por lo que se aconseja su uso por personal especializado en caso de resistencia o intolerancia a los de primera línea (cicloserina, capreomicina, kanamicina, amikacina, ciprofloxacino, etc.).

Isoniazida

Mecanismo de acción. Hidracida del ácido isonicotínico, que actúa inhibiendo la síntesis de los ácidos micólicos, constituyentes de la pared celular de las micobacterias, comportándose como bactericida de los bacilos en crecimiento y como bacteriostático en los que están en fase de reposo.

Acciones farmacológicas. Sólo es activo sobre micobacterias, actuando a nivel intracelular y extracelular. Es rara la aparición de resistencia cuando se utiliza en terapia combinada, pero aparece rápidamente si se utiliza como monoterapia y no presenta resistencia cruzada con otros antituberculosos.

Farmacocinética. Por vía oral se absorbe rápidamente distribuyéndose ampliamente por los tejidos y líquidos corporales (pleural, peritoneal, sinovial, líquido cefalorraquídeo [LCR]), atraviesa la barrera placentaria y penetra bien en las lesiones tuberculosas. Se une un 30% a las proteínas plasmáticas, se metaboliza en el hígado, fundamentalmente mediante acetilación (la capacidad de acetilación depende de factores genéticos que determinan si la persona es acetilador lento o rápido del fármaco) y se elimina por vía renal, en su mayor parte en forma de metabolitos. Reduce el metabolismo de los antiepilépticos, aumentando su toxicidad.

Efectos adversos. Destacan las alteraciones del sistema nervioso central y periférico (mareos, cefaleas, parestesias, calambres musculares, convulsiones, polineuropatía) que guardan relación con la depleción de piridoxina (pacientes alcohólicos, desnutridos, diabéticos), por lo que se aconseja la administración simultánea de vitamina B₆; también puede producir trastornos gastrointestinales, erupciones cutáneas alérgicas, fiebre, alteraciones hematológicas, síntomas artríticos y alteraciones hepáticas (principalmente en pacientes con edad avanzada, alcohólicos o en terapia combinada con otros fármacos hepatotóxicos).

Rifampicina

Mecanismo de acción. Antibiótico macrocíclico semisintético y de amplio espectro, bactericida que inhibe la síntesis del ARN actuando sobre la ARN polimerasa dependiente de ADN de células procariotas y no de las eucariotas.

Acciones farmacológicas. Actúa sobre las micobacterias tuberculosas intracelulares y extracelulares, además de ser activo sobre diversas cepas de otros microorganismos como *Staphylococcus aureus*, *Neisseria meningitidis* o *Haemophilus influenzae*. Aparece rápidamente resistencia cuando se utiliza como monoterapia y no presenta resistencia cruzada con otros antituberculosos.

Farmacocinética. Presenta buena absorción oral, se distribuye por todo el organismo (pulmón, riñón, glándulas suprarrenales e hígado), penetrando en el LCR cuando las meninges están inflamadas, se une a proteínas plasmáticas en un 70-80%. En el intestino entra en circulación enterohepática eliminándose en parte por la bilis y en parte por la orina. Es un potente inductor enzimático para muchos fármacos (anticonceptivos orales, warfarina, corticoides, opiáceos) incluido él mismo (autoinductor) y da color rojo a la saliva, esputo, semen, heces, orina y lágrimas.

Efectos adversos. Es poco tóxico. Los efectos adversos más habituales son: erupciones cutáneas, fiebre, ictericia o molestias digestivas. Rara vez produce anemia hemolítica o trombocitopenia y alteraciones hepáticas graves. En tratamientos intermitentes destaca la aparición del síndrome pseudogripal (fiebre, escalofríos, malestar general).

Pirazinamida

Mecanismo de acción y acciones farmacológicas. Derivado del ácido nicotínico, cuyo mecanismo de acción es desconocido, bactericida a pH ácido, por lo que su actividad es exclusiva sobre bacterias intracelulares (fagolisosomas). Genera resistencias rápidamente en monoterapia y no presenta resistencia cruzada con otros antituberculosos.

Farmacocinética. Presenta buena absorción por vía oral y distribución histica, penetrando en el LCR. Se metaboliza en gran parte en el hígado y se elimina por vía renal.

Efectos adversos. Trastornos gastrointestinales inespecíficos, hiperuricemia y hepatotoxicidad dependiente de la dosis. Para evitar la toxicidad se recomienda usarla sólo en las fases iniciales del tratamiento sin superar la dosis de 30 mg/kg/día y durante un período máximo de 2 meses.

Etambutol

Mecanismo de acción. Derivado de la etinilendiamina cuyo mecanismo de acción no está muy bien definido, parece que inhibe la síntesis del ARN, realizando una acción bacteriostática sobre bacterias en crecimiento.

Acciones farmacológicas. Actúa exclusivamente sobre micobacterias tanto intracelulares como extracelulares, la resistencia al etambutol surge lentamente y en politerapia demora la aparición de resistencias a otros antituberculosos.

Farmacocinética. La absorción por vía oral es del 70-80%, concentrándose en los eritrocitos donde alcanza concentraciones superiores a las plasmáticas. Se une

poco a proteínas, la penetración en el LCR se ve aumentada en caso de meningitis y se elimina por el riñón sin metabolizar.

Efectos adversos. Es poco tóxico y sus efectos indeseables son reversibles, puede producir neuritis óptica retrobulbar (pérdida de agudeza visual, falta de percepción en los colores y atrofia del nervio). No es aconsejable su utilización en niños.

Estreptomina

Aminoglucósido cuyo mecanismo de acción es inhibir la síntesis proteica bacteriana, presenta actividad *bacteriostática* para micobacterias actuando exclusivamente en bacilos intracelulares. Se administra por vía intramuscular conjuntamente con otros antituberculosos para evitar el desarrollo de resistencias y dentro de sus efectos adversos destacan ototoxicidad (fundamentalmente vestibular) y nefrotoxicidad. Su uso está desaconsejado en niños y durante el embarazo. Como antituberculosos de segunda línea se utilizan otros aminoglucósidos como kanamicina o amikacina.

Cicloserina

Antibiótico de amplio espectro que presenta actividad bacteriostática intracelular y extracelular frente a micobacterias, inhibe competitivamente la síntesis de la pared celular impidiendo que se complete el bloque de construcción principal del peptidoglucano. Se absorbe bien por vía oral, se distribuye por todos los tejidos alcanzando el LCR y en su mayor parte se elimina vía renal de forma activa. Es muy tóxico sobre el sistema nervioso central (psicosis, convulsiones, cefaleas) y está contraindicado en la epilepsia.

Capreomicina

Antibiótico polipeptídico que se administra por vía parenteral. Es nefrotóxico y ototóxico, quedando su uso reservado para las cepas resistentes. No debe administrarse junto a aminoglucósidos para no potenciar la toxicidad.

USO CLÍNICO DE LOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS

Tratamiento estándar

Se emplean terapias combinadas que varían en la asociación de fármacos y en su duración. El tratamiento inicial de la tuberculosis recomendado en la actualidad en España consiste en una pauta diaria de 6 meses de duración con: *a*) una fase inicial: isoniazida + rifampicina + pirazinamida, administradas diariamente durante los 2 primeros meses, seguida de *b*) fase de consolidación: isoniazida + rifampicina durante los 4 meses restantes (tabla 52-1). Si se sospecha la presencia de microorganismos resistentes se

TABLA 52-1. Pauta diaria estándar para el tratamiento de la tuberculosis

Fármaco	Dosis	Duración
Isoniazida	5 mg/kg (máximo 300 mg)	6 meses
Rifampicina	10 mg/kg (mínimo 450 mg y máximo 600 mg)	6 meses
Pirazinamida	30 mg/kg (máximo 2.000 mg)	2 meses

complementa la fase inicial con etambutol. Esta pauta de tratamiento se alarga hasta 9 meses en el caso de pacientes VIH positivos (tabla 52-2).

Alternativas al tratamiento estándar

En los casos en los que no pueda administrarse la pauta anterior por contraindicaciones o intolerancia a algunos de los fármacos, se aconseja reemplazar el fármaco que no pueda administrarse por etambutol. Los siguientes ejemplos de pautas diarias pueden ser orientativos:

- De 9 meses: cuando no pueda administrarse pirazinamida: etambutol + rifampicina + isoniazida durante 2 meses, seguido de isoniazida + rifampicina durante 7 meses.
- De 12 meses: cuando no pueda administrarse isoniazida: etambutol + pirazinamida + rifampicina durante 2 meses, seguido de etambutol + rifampicina durante 10 meses.
- De 12 meses: cuando no pueda administrarse rifampicina: etambutol + pirazinamida + isoniazida durante 2 meses, seguido de etambutol + isoniazida durante 10 meses.

También pueden implantarse tratamientos con pautas intermitentes:

- De 6 meses: existen pautas con fase inicial de administración diaria y otras intermitentes desde el principio.
- De 9 meses: etambutol + rifampicina + isoniazida diario durante 1 mes, seguido de rifampicina + isoniazida, dos veces por semana durante 8 meses.

TABLA 52-2. Pauta diaria para el tratamiento de la tuberculosis en enfermos VIH positivos

Fármaco	Dosis	Duración
Isoniazida	5 mg/kg (máximo 300 mg)	9 meses
Rifampicina	10 mg/kg (mínimo 450 mg, máximo 600 mg)	9 meses
Pirazinamida	30 mg/kg (máximo 2.000 mg)	2 meses

- Cuando no pueda administrarse isoniazida ni rifampicina, el régimen alternativo utilizado precisa valoración por el personal especializado.

VACUNA BCG

Es una vacuna viva, no patógena, cuyo uso está reservado. Puede indicarse en *a)* niños con derivado proteico

purificado de *Mycobacterium tuberculosis*, PPD (-) con alto riesgo de contraer la enfermedad, y *b)* personal sanitario PPD (-) en contacto frecuente con enfermos y muestras biológicas.

Está contraindicada en niños y adultos VIH positivos o con otras patologías inmunosupresoras y en el embarazo.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Concienciar al paciente de la importancia del correcto seguimiento de las pautas terapéuticas para obtener éxito en el tratamiento de la tuberculosis y para evitar la propagación de la enfermedad y la aparición de resistencias.
- Vigilar la función hepática (especialmente con la utilización de pirazinamida) y renal (principalmente con la utilización de aminoglucósidos, etambutol y capreomicina) antes y durante el tratamiento con fármacos antituberculosos. También es necesaria antes de iniciar el tratamiento la realización de hemograma y pruebas para el VIH.
- Cuando se utilice etambutol, asegurarse de que se realizan pruebas de la función visual antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante éste (mensualmente si se administran dosis altas). No es aconsejable su utilización en niños.
- La utilización de aminoglucósidos está desaconsejado en niños, embarazo y lactancia, y debe suspenderse el tratamiento ante alteraciones auditivas, vértigo, cefalea o tinnitus.
- En la tuberculosis pulmonar se recomienda revisar a todos los posibles contactos durante el tiempo que el paciente ha tenido síntomas respiratorios incluyendo tos.
- Indicar a los pacientes la importancia de seguir normas básicas de higiene durante las tres primeras semanas de tratamiento como taparse la boca al toser o estornudar, usar pañuelos desechables y ventilar bien las habitaciones.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Asociaciones: Isoniazida rifampizina pirazinamida DCI; Isoniazida rifampizina pirazinamida etambutol DCI. Ficha de Novedad Terapéutica n.º 3, CADIME, 2005.

Aschenbrenner D. Drug therapy in nursing. 2.ª ed. Filadelfia: Lippincott; 2003.

Brody TM, Larner JL, Minneman KP. Human Pharmacology. Molecular to clinical. 3.ª ed. San Luis: Mosby; 1998.

Deglin J, Vallerand A. Davis drug guide for nurses. 9.ª ed. Filadelfia: F.A. Davis Company; 2005.

Flórez A, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003.

Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman-Gilman A. Goodman y Gilman's. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2003.

Malseed RT, Goldstein FJ, Balkon N. Pharmacology. Drug therapy and nursing considerations. 4.ª ed. Filadelfia: Lippincott; 1995.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacología. 5.ª ed. Madrid: Elsevier España; 2004.



CASOS CLÍNICOS

135. Tras el diagnóstico de tuberculosis, un paciente disciplinado se dispone a iniciar su tratamiento antituberculoso. En su caso, se podría evitar el aislamiento durante el inicio del tratamiento si sigue unas medidas preventivas, ¿cuáles son estas medidas?
136. Un paciente diabético afectado de tuberculosis inicia tratamiento con isoniazida, rifampicina y pirazinamida. Además se le prescribe vitamina B₆. ¿Cómo valora esta medida?
137. A una paciente en tratamiento con tuberculostáticos se le recomienda vigilar su función renal y la realización de audiometrías. ¿Por qué cree que se le ha hecho esta recomendación?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

307. ¿Cuál de los siguientes fármacos antituberculosos no es de primera línea?:

- a) Isoniazida.
- b) Cicloserina.
- c) Pirazinamida.
- d) Rifampicina.
- e) Etambutol.

308. ¿Cuáles de las siguientes afirmaciones acerca de la isoniazida son ciertas?:

- a) Inhiben la síntesis de los ácidos micólicos, constituyentes de la pared celular de las micobacterias.
- b) Es un fármaco bacteriostático sobre bacilos en reposo y bactericida sobre bacilos en reproducción.
- c) Actúa sobre bacilos intracelulares y extracelulares.
- d) Produce alteraciones del sistema nervioso central que guardan relación con la depleción de piridoxina, por lo que se aconseja tratamiento concomitante con dicha vitamina.
- e) Todas son ciertas.

309. ¿Qué afirmación acerca de la rifampicina es falsa?:

- a) Actúa exclusivamente sobre micobacterias intracelulares y extracelulares.
- b) Es un potente inductor enzimático.
- c) Produce coloración rojiza en los líquidos corporales.
- d) En tratamientos intermitentes puede producir un síndrome seudogripal.
- e) Todas son falsas.

310. ¿Cuál de los siguientes efectos adversos puede aparecer tras la administración de pirazinamida?:

- a) Pérdida de la agudeza visual por neuritis óptica.
- b) Alteraciones auditivas.
- c) Nefrotoxicidad.
- d) Hepatotoxicidad dosis dependiente.
- e) Síndrome seudogripal.

311. Señale la afirmación correcta acerca de la terapéutica antituberculosa:

- a) La vacuna BCG debe estar incluida en los planes de vacunación de atención primaria.
- b) Para la profilaxis de la tuberculosis en pacientes VIH positivos se recomienda la vacunación con BCG.
- c) El tratamiento estándar para la tuberculosis en España consiste en la administración vía oral en pauta diaria de isoniazida, rifampicina y pirazinamida 2 meses, seguida de isoniazida y rifampicina 4 meses más.
- d) El tratamiento de elección para tuberculosis en niños comprende la combinación de etambutol y un aminoglucósido.
- e) En embarazadas el tratamiento de elección para tuberculosis comprende la combinación de isoniazida, rifampicina y estreptomina.

312. Señale la afirmación falsa acerca de los fármacos antituberculosos:

- a) Ante disminución de agudeza visual y alteraciones en la percepción de los colores se debe suspender el tratamiento con etambutol.
- b) La utilización de cicloserina está contraindicada en pacientes epilépticos.
- c) La capreomicina puede producir nefrotoxicidad y ototoxicidad.
- d) La isoniazida puede utilizarse en monoterapia para el tratamiento de la tuberculosis en niños.
- e) La pauta de tratamiento estándar en pacientes VIH positivos se alarga 9 meses.

ANTIFÚNGICOS

J.R. Azanza Perea y E. García Quetglas

OBJETIVOS

- Señalar los aspectos básicos de la farmacocinética y farmacodinamia de los principales fármacos antifúngicos.
- Conocer las distintas interacciones que pueden producirse al prescribir estos fármacos junto con otros.
- Tener presentes las precauciones y efectos adversos más frecuentes de los fármacos antifúngicos más utilizados en la práctica clínica.
- Describir las cuestiones prácticas referentes a la administración de estos fármacos.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por hongos pueden clasificarse en superficiales, profundas y sistémicas o diseminadas. Las micosis superficiales a su vez se subdividen en: tiñas o dermatofitosis y candidiasis, siendo estas últimas producidas con una mayor frecuencia por *Candida albicans* y de localizaciones muy variadas, entre las que sobresale la candidiasis cutaneomucosa, que puede afectar en especial a pacientes inmunodeprimidos o en tratamiento antibacteriano de amplio espectro. De forma habitual, las micosis superficiales precisan de tratamiento exclusivamente tópico aunque formas resistentes, la afectación capilar y ungueal, y situaciones que implican un mayor riesgo, exigen tratamientos sistémicos. De hecho, en la candidiasis cutaneomucosa se suelen combinar ambos tipos de tratamiento.

Las micosis profundas y sistémicas (aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, coccidioidomicosis, criptococosis, esporotricosis, histoplasmosis, mucormicosis y otras) tienen su origen en el aparato respiratorio, piel o mucosas y desde esa localización pueden diseminarse, de manera habitual por vía sanguínea, a otros órganos y sistemas. Estas formas de micosis requieren tratamiento con antifúngicos por vía sistémica.

CLASIFICACIÓN

En la tabla 53-1 se señalan los fármacos antifúngicos más utilizados en la clínica.

ANTIFÚNGICOS SISTÉMICOS

Anfotericina B

Mecanismo de acción. Se fija al ergosterol que forma la membrana plasmática de los hongos, en la que crea poros por los que la célula fúngica pierde sodio, potasio e iones hidrogeniones (fig. 53-1). Para que la anfotericina B alcance su lugar de acción debe atravesar la rígida pared celular del hongo para lo que utiliza un mecanismo no bien conocido en la actualidad, aunque podría desempeñar un papel en los mecanismos de resistencia y,

TABLA 53-1. Clasificación general de los fármacos antifúngicos

Antibióticos	
Polienos	
Sistémicos	Anfotericina B
Tópicos	Anfotericina B y nistatina
No polienos	Griseofulvina
Azoles	
Sistémicos	
Imidazoles	Ketoconazol
Triazoles	Fluconazol, itraconazol, voriconazol
Tópicos	
Imidazoles	Bifonazol, clotrimazol, eberconazol, econazol, fenticonazol, flutrimazol, ketoconazol, miconazol, oxiconazol, sertaconazol, tioconazol
Pirimidinas fluoradas	Flucitosina
Equinocandinas	Caspofungina
Alilaminas	
Sistémicos	Terbinafina
Tópicos	Terbinafina, naftifina
Otros	
Sistémicos	Yoduro potásico
Tópicos	Ciclopirox, amorolfina, tolnaftato

por tanto, presentar una enorme relevancia en la posible sinergia con otros antifúngicos que actúan sobre la pared, como las equinocandinas.

Espectro de actividad. Presenta un espectro muy amplio que incluye: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *Aspergillus* spp. y otros hongos sistémicos. No tiene actividad frente a dermatofitos.

Farmacocinética (tabla 53-2). La anfotericina B (forma desoxicolato) apenas se absorbe en el tubo digestivo, por lo que en el tratamiento de infecciones sistémicas debe administrarse por vía intravenosa. Circula en el plasma unido en elevada proporción a lipoproteína (90%) y, también a eritrocitos y colesterol. Alcanza concentraciones elevadas en hígado, bazo, pulmón y riñones, probablemente porque se fija a las membranas celulares. Apenas atraviesa la barrera hematoencefálica, aunque sí atraviesa la placentaria. Se metaboliza en parte en el hígado, y se elimina en escasa proporción por bilis y orina. Su patrón de eliminación es bifásico, con una semivida de eliminación inicial de 24-48 h, seguida de otra fase de eliminación más lenta (15 días) debida a procesos de redistribución del fármaco desde los tejidos.

Desde la introducción en terapéutica de anfotericina B, debido a su elevada toxicidad y la eventual necesidad de utilizar dosis más altas, se han realizado diversos intentos de conseguir derivados, que conservando una actividad antifúngica idéntica, carecieran de los graves inconvenientes de la molécula en su formulación original. Esto ha desembocado en el desarrollo de las formulaciones lipídicas de anfotericina B: a) complejo lipídico de anfotericina B, suspensión del fármaco en partículas planas de lípido que alcanza concentraciones en plasma inferiores

a las obtenidas con la forma convencional (desoxicolato), lo que se compensa administrando dosis más altas, y b) anfotericina B liposómica, que se encuentra incluida en liposomas y consigue reducir su toxicidad permitiendo la administración de dosis mucho más altas, tratamientos más prolongados y alcanzar una mayor difusión tisular.

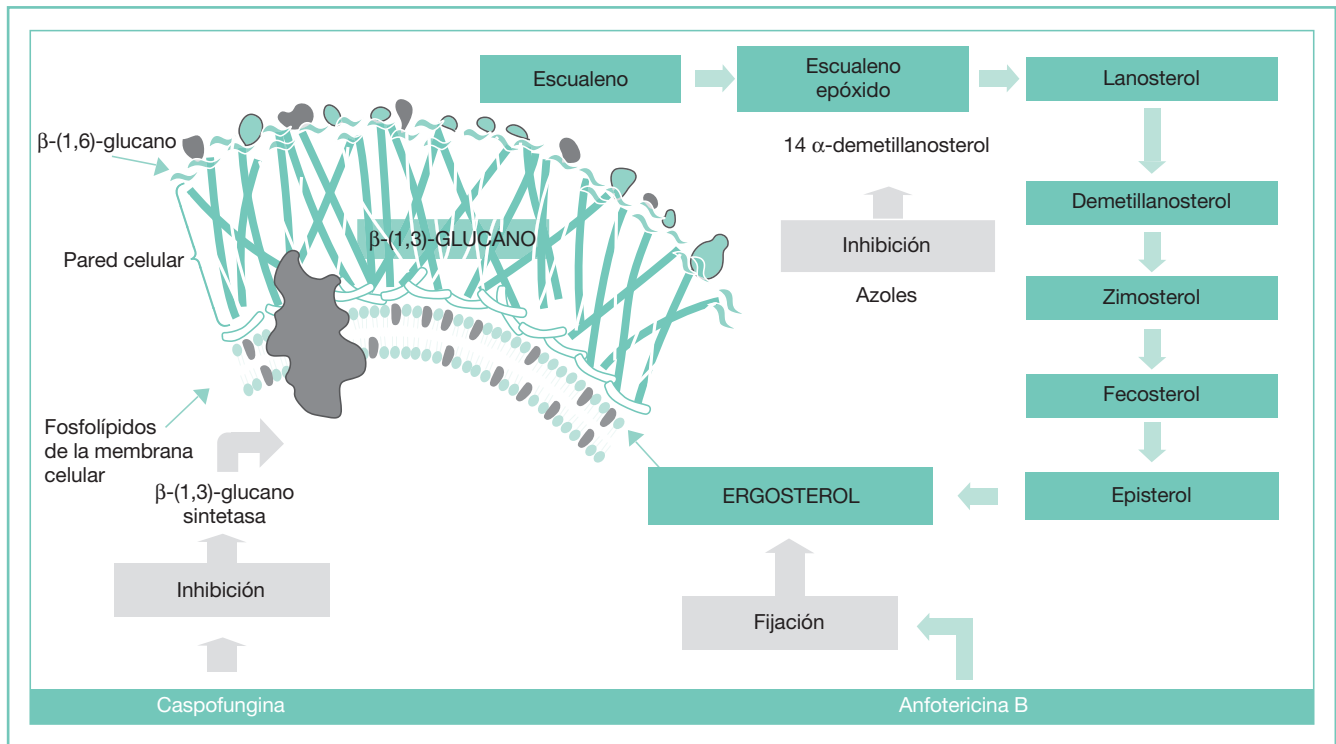
Efectos adversos. Durante la administración intravenosa, la mayoría de los pacientes presentan un *síndrome tóxico agudo* (fiebre, escalofríos, cefaleas y dolor abdominal), más frecuente con la forma convencional, que puede reducirse en intensidad y frecuencia con la administración previa de fármacos antitérmicos, antihistamínicos e incluso glucocorticoides. En relación directa con la dosis y/o duración del tratamiento puede producirse nefrotoxicidad, relacionada con los efectos que produce el fármaco sobre la permeabilidad de la membrana. Se manifiesta por un aumento de las concentraciones de creatinina y nitrógeno ureico. Además, la anfotericina B puede producir tromboflebitis, hipopotasemia, acidosis y, en administración intravenosa rápida, arritmias y parada cardíaca. De manera excepcional, las formas lipídicas pueden producir un dolor de espalda súbito e intenso, que no suele remitir al disminuir la velocidad de perfusión y que cede con paracetamol.

Interacciones farmacológicas. Se exponen en la tabla 53-3.

Aplicaciones terapéuticas. Tratamiento de micosis sistémicas. Las formas lipídicas se reservan para pacientes graves o con insuficiencia renal.

Cuidados de enfermería. Es necesario cumplir fielmente las normas de administración, como es la administra-

FIGURA 53-1. Mecanismo de acción de los principales antifúngicos sistémicos.



ción previa de una dosis de prueba, la disolución en volúmenes grandes (250-1.000 ml) y la perfusión a velocidad lenta (1-3 h para las formas lipídicas y 6 h para la forma convencional). También es importante vigilar con frecuencia las concentraciones séricas de potasio y la función renal, especialmente si el paciente recibe otros fármacos nefrotóxicos, así como una vez a la semana realizar controles del recuento de células en la sangre periférica y pruebas de función hepática.

Griseofulvina

Mecanismo de acción. Su acción es fungistática, limitándose a bloquear la reproducción del hongo, ya que inhibe selectivamente el proceso mitótico. Presenta una especial afinidad por las células productoras de queratina, por lo que posee gran actividad sobre la dermis, que se manifiesta tras su administración sistémica.

Espectro de actividad. Es activo frente a diversas especies de dermatofitos pero carece de actividad frente a otros hongos.

Farmacocinética (tabla 53-2). La absorción por vía oral es mayor si se asocia a comidas grasas, aumentando tanto la velocidad como la cantidad absorbida. Se distribuye por el organismo con un especial tropismo por la piel y sus anejos. Existen dos formulaciones: microcristalina y ultramicrocristalina, que se absorbe más fácilmente pudiendo reducirse la dosis hasta un 30%, aunque con ello no se haya obtenido ventaja alguna. Se metaboliza en el

hígado a 6-metilgriseofulvina y su $t_{1/2}$ de eliminación es de 24-30 h.

Efectos adversos. Es relativamente frecuente la aparición de cefaleas, que ceden de forma espontánea sin necesidad de abandonar el tratamiento. Otros efectos son las alteraciones neurológicas (neuritis periférica, vértigo, confusión, pérdida de memoria, visión borrosa e insomnio), gastrointestinales (náuseas, vómitos, sequedad de boca y cambios en el sabor) y cutáneas (fotosensibilidad en pacientes con lupus). Además, puede desencadenar crisis de porfiria aguda intermitente, hepatotoxicidad y neutropenia reversible, por lo que debe monitorizarse periódicamente.

Interacciones farmacológicas. Se exponen en la tabla 53-4.

Precauciones y contraindicaciones. Su utilización debe evitarse en porfirias, psoriasis, insuficiencia renal, hepática y depresión, así como durante el embarazo (categoría C).

Aplicaciones terapéuticas. Dermatofitosis que no responden a tratamiento tópico.

Azoles

Mecanismo de acción. Inhiben enzimas oxidativas asociadas al citocromo P-450, que son las encargadas de demetilar el lanosterol para convertirlo en ergosterol, y con ello alteran la permeabilidad de la membrana (fig. 53-1).

TABLA 53-2. Parámetros farmacocinéticos de antifúngicos sistémicos

Fármaco	Vía	Dosis (mg)	BO (%)	C _{máx} (mg/l)	t _{máx} (h)	Vd (l/kg)	PP (%)	Cl (ml/min/kg)	t _{1/2} (h)	U (%)
Anfotericina B desoxicolato	i.v.	0,5-1 ¹	–	2-3,6	–	4	> 90	0,42	24	< 5
Anfotericina B complejo lipídico	i.v.	5 ¹	–	1,4-1,7	–	2,3	> 90	–	173	< 5
Anfotericina B liposomal	i.v.	3-5 ¹	–	15-29	–	0,56	> 90	0,13-0,3	26-38	< 5
Griseofulvina	v.o.	500	50	1-2	4	1,2	84	0,6-1,4	9-24	< 5
Fluconazol	i.v.	100	90	6,3	1,5	0,7-1	12	–	28	–
	v.o.	100	–	2	1,5	0,7-1	10	0,3	30	70
Ketoconazol	v.o.	200	50	1,7	1-2	0,36	95	0,4-1,3	3-10	2
Itraconazol	i.v.	200	–	3,1	–	11	99	5,5	35-40	< 1
	v.o.	200	50 ²	0,3-1	3-4	10,7	99	3,2-4,8	19-22	< 1
Voriconazol	i.v.	4 ¹	3-6	–	–	4,6	58	–	6-9	2
	v.o.	200	2-3	96 ³	1-2	4,6	58	–	6	2
Flucitosina	i.v.	2.000	44	–	–	0,8	< 10	3-6	3-5	90
	v.o.	25 ¹	45	90	1-2	0,7-1	< 10	3,8	3-5	90
Caspofungina	i.v.	50	10	–	–	–	96	10-12	45	< 1,5
Terbinafina	v.o.	250	≥ 70	1,2	1,3-2	16,6	95	17,9	16-26	< 5

BO: biodisponibilidad oral; Cl: aclaramiento; C_{máx}: concentración plasmática máxima; i.v.: intravenosa; PP: proteínas plasmáticas; t_{máx}: tiempo que tarda en alcanzarse la concentración plasmática máxima; t_{1/2}: semivida de eliminación; U: fracción de fármaco inalterado eliminado por la orina; Vd: volumen aparente de distribución; v.o.: vía oral.

¹ Dosis en mg/kg.

² Amplia variabilidad (100% con alimentos); la solución presenta una BO superior al 30%.

³ Menor con comidas grasas.

Además, también alteran mecanismos intracelulares que intervienen en la producción de sustancias que lesionan las organelas celulares.

Espectro de actividad. Se expone en la tabla 53-5.

Farmacocinética (tabla 53-2). Presentan buena absorción por vía oral, y es prácticamente completa en el caso de voriconazol. La biodisponibilidad del itraconazol es variable, dependiendo de la formulación y de la ingesta (50% en forma de cápsulas y 70% en forma de solución). Circulan unidos a proteínas plasmáticas en proporción variable; así, mientras que el itraconazol se fija en > 90%, el voriconazol lo hace en un 58% y el fluconazol en menor proporción. La difusión tisular es extensa aunque sólo fluconazol y voriconazol difunden al sistema nervioso central. La eliminación se realiza a través del metabolismo hepático, a excepción de fluconazol, en que es mixta (renal: 60%; metabolismo: 40%).

Efectos adversos. Los más frecuentes son: náuseas, vómitos, anorexia, cefaleas, mareos, dolor abdominal, alteraciones del ritmo intestinal y exantema. En un 5% de los pacientes pueden elevarse temporalmente las enzimas hepáticas. El ketoconazol puede originar ginecomastia y

disminución de la libido y el voriconazol, alteraciones visuales. Ambos, ketoconazol y voriconazol, son fármacos vehiculizados en dextrinas para su administración parenteral, habiéndose descrito una acumulación de éstas en pacientes con insuficiencia renal moderada, por lo que en estos casos debe priorizarse la administración oral bajo estas circunstancias.

Interacciones farmacológicas. Son potentes inhibidores del metabolismo de otros fármacos, por lo que pueden estar implicados en numerosas interacciones (tabla 53-6).

Precauciones y contraindicaciones. Es importante vigilar periódicamente posibles alteraciones hepáticas y evitar su uso asociado a otros fármacos en los que la inhibición del metabolismo conlleve un riesgo grave para el paciente, como antihistamínicos H₁, derivados ergóticos y algunos inmunosupresores. Como todos los azoles han producido teratogenia en algunas especies animales (categoría C), no se recomienda su utilización durante la gestación.

Aplicaciones terapéuticas. Tratamiento de micosis cutáneo-mucosas, micosis sistémicas cuando no puede utilizarse anfotericina B. El voriconazol es uno de los fármacos de elección en el tratamiento de la aspergilosis invasiva.

TABLA 53-3. Interacciones de anfotericina B

Fármaco	Causa	Consecuencias	Recomendaciones
Aminoglucósidos	Sumación de efectos tóxicos	Nefrotoxicidad	Precaución. Vigilar la función renal
Antifúngicos azoles	Antagonismo <i>in vitro</i> ¹	Riesgo teórico de inhibición del efecto de la anfotericina B	Valorar beneficio-riesgo potencial
Bloqueantes neuromusculares	Hipopotasemia inducida por anfotericina B	Aumento del bloqueo neuromuscular	Precaución
Ciclosporina A	Sumación de efectos tóxicos	Nefrotoxicidad	Precaución. Vigilar la función renal
Digoxina	Hipopotasemia	Riesgo elevado de toxicidad digitalica	Precaución. Vigilar el potasio sérico
Flucitosina	Posible sinergismo	Incremento de la eficacia de ambos fármacos	Utilizar en caso de infecciones graves
Galio	Sumación de efectos tóxicos	Nefrotoxicidad	Precaución. Vigilar la función renal
Pentamidina	Sumación de efectos tóxicos	Nefrotoxicidad	Precaución. Vigilar la función renal
Transfusión de granulocitos	Desconocida	Neumonitis	Precaución
Zidovudina	Sumación de efectos	Mayor toxicidad renal y sobre la médula ósea	Gran precaución

¹ Recientemente, Rex, et al. han demostrado que el tratamiento de candidemias con fluconazol seguido de la asociación de fluconazol con anfotericina puede producir una mayor eficacia.

TABLA 53-4. Interacciones de griseofulvina

Fármaco	Causa	Consecuencias	Recomendaciones
Alcohol etílico	Desconocida	Aumento de los efectos del etanol, taquicardia, rubeosis facial	Evitar
Anticoagulantes orales	Posible inducción metabólica	Reducción de la eficacia de los anticoagulantes	Controlar el tiempo de protrombina
Anticonceptivos orales	Posible inducción metabólica	Reducción de la eficacia de los anticonceptivos orales	Evitar
Bromocriptina	Inducción metabólica	Riesgo de ineficacia de la bromocriptina	Precaución. Vigilar la eficacia
Carbamacepina	Inducción metabólica	Riesgo de ineficacia del antifúngico	Precaución. Vigilar la eficacia
Ciclosporina A	Posible inducción metabólica	Riesgo de ineficacia de la ciclosporina A	Controlar las concentraciones
Fenitoína	Inducción metabólica	Riesgo de ineficacia del antifúngico	Precaución. Vigilar la eficacia
Fenobarbital	Inducción metabólica	Riesgo de ineficacia del antifúngico	Precaución. Vigilar la eficacia
Ketoconazol	Desconocida	Hepatotoxicidad	Evitar incluso en los 30 días siguientes a la suspensión de uno de los fármacos
Salicilatos	Reducción de la absorción	Riesgo de ineficacia del salicilato	Precaución. Vigilar la eficacia

TABLA 53-5. Espectro comparativo de azoles

	Ketoconazol	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol
<i>Candida albicans</i>	+	+	+	+
<i>Candida krusei/glabrata</i>	-	-	±	+
<i>Aspergillus</i>	-	-	+	+
Zigomicetos	-	-	-	-
<i>Fusarium</i>	-	-	-	±
<i>Cryptococcus</i>	+ ¹	+	+	+

¹ Excepto en localización meníngea.

Flucitosina

Mecanismo de acción. Derivado fluorado de la citosina que, en las células fúngicas, se transforma en fluorouracilo, no presentando esta capacidad de transformación en los mamíferos.

Espectro de actividad. Hasta la comercialización de los antifúngicos más modernos, se utilizaba en asociación con anfotericina B, para evitar el desarrollo de resistencias y utilizar dosis más bajas de anfotericina B desoxicolato. Es activo frente a *Cryptococcus neoformans*, *C. albicans* y gérmenes que producen cromomicosis.

Farmacocinética (tabla 53-2). Atraviesa la barrera hematoencefálica y se elimina por la orina sin metabolizar.

Efectos adversos. En general es bien tolerado, aunque puede producir con frecuencia molestias gastrointestinales. La reacción adversa más grave es la leucopenia y/o trombocitopenia dependiente de la dosis.

Aplicaciones terapéuticas. Tratamiento de micosis sistémicas asociado a anfotericina B.

Caspofungina

Mecanismo de acción. Es un inhibidor no competitivo de la β -glucano-sintetasa, enzima que cataliza la polimerización de la UDP-glucosa en el β -glucano, componente que mantiene la rigidez e integridad de la pared. Por tanto, se produce una salida de elementos intracelulares por la elevada presión osmótica citoplasmática.

Espectro de actividad. Activo frente a *Aspergillus* y *Candida* (incluso frente a cepas resistentes) y actividad limitada frente a *Cryptococcus neoformans*.

Farmacocinética (tabla 53-2). Tiene un volumen de distribución elevado y se metaboliza en el hígado por hidrólisis y acetilación, dando lugar a metabolitos inactivos.

Efectos adversos. Los habituales son: náuseas, vómitos, diarrea y elevación de enzimas hepáticas. También puede producirse rubeosis facial durante la administración por liberación de histamina.

Interacciones farmacológicas. Se exponen en la tabla 53-7.

Precauciones y contraindicaciones. Debe administrarse dosis de carga debido al elevado volumen de distribución y fijación a las proteínas plasmáticas con la finalidad de acortar el período de tiempo hasta alcanzar concentraciones terapéuticas. En la insuficiencia hepática grave debe reducirse la dosis de mantenimiento y administrar con precaución en pacientes que reciben de forma asociada tratamiento inmunosupresor con ciclosporina A, ya que puede producir una elevación de las transaminasas. No debe administrarse en el embarazo por haberse descrito osificación incompleta en animales de experimentación.

Aplicaciones terapéuticas. Tratamiento de candidiasis o aspergilosis invasivas.

Terbinafina

Mecanismo de acción. Actúa en la vía de síntesis del ergosterol, inhibiendo la epoxidación del escualeno. Por tanto, su acción tiene lugar en un paso previo a la de los azoles dentro del proceso de síntesis del ergosterol.

Espectro de actividad. Infecciones cutáneas por hongos dermatofitos (*Epidermophyton*, *Microsporum*, *Trichophyton*), *Candida* y pitiriasis versicolor.

Farmacocinética (tabla 53-2). Se acumula en la grasa y se fija al estrato córneo de la piel, pelo y uñas. Su $t_{1/2}$ de eliminación tiene una primera fase de 11-16 h y una segunda de 90-100 h.

Efectos adversos. Molestias gastrointestinales, cutáneas y hepatotoxicidad.

TABLA 53-6. Interacciones de antifúngicos azólicos

Fármaco	Causa	Consecuencias	Recomendaciones
Antagonistas del calcio	Inhibición metabólica	Riesgo de toxicidad por calcio antagonista	Precaución
Antiácidos orales	Reducción de la absorción	Riesgo de ineficacia del azol	Separar la administración
Anticonceptivos orales	Disminución de la reabsorción estrogénica	Riesgo de ineficacia de los anti-conceptivos	Evitar
Antidiabéticos orales	Inhibición metabólica	Riesgo de hipoglucemia severa	Gran precaución. Controlar la glucemia
Antihistamínicos H ₁	Posible inhibición metabólica	Toxicidad cardíaca con astemizol y terfenadina	Evitar
Antihistamínicos H ₂	Reducción de la absorción	Riesgo de ineficacia del azol	Vigilar la eficacia
Barbitúricos	Inducción metabólica	Riesgo de ineficacia del azol	Vigilar la eficacia
Buspirona	Inhibición metabólica	Riesgo de toxicidad por buspirona	Precaución
Carbamacepina	Inhibición metabólica	Riesgo de toxicidad de carbamacepina	Evitar o controlar concentraciones
Ciclosporina A	Inhibición metabólica	Riesgo de toxicidad por ciclosporina A	Controlar concentraciones
Claritromicina	Inhibición metabólica	Riesgo de toxicidad por el azol	Precaución
Didanosina	Reducción de la absorción	Riesgo de ineficacia del azol	Separar la administración 2 h
Digoxina	Disminución del aclaramiento renal	Riesgo de toxicidad digitalica	Controlar concentraciones
Estatinas	Inhibición metabólica	Riesgo de toxicidad por estatinas	Reducir dosis
Fenitoína	Posible inducción metabólica Inhibición metabólica	Riesgo de ineficacia del azol Riesgo de toxicidad por fenitoína	Vigilar la eficacia Controlar concentraciones
Quinidina	Inhibición metabólica	Riesgo de toxicidad por quinidina	Precaución
Rifampicina	Inducción metabólica	Riesgo de ineficacia del azol	Vigilar la eficacia
Tacrolimus	Inhibición metabólica	Riesgo de toxicidad por tacrolimus	Controlar concentraciones
Warfarina	Inhibición metabólica	Riesgo de toxicidad por el anti-coagulante	Precaución

Interacciones farmacológicas. Sus interacciones descritas son escasas, y se ha notificado una disminución de la concentración plasmática de ciclosporina por inducción enzimática, una posible ineficacia de terbinafina al administrarla con rifampicina y un riesgo de toxicidad al administrarlo conjuntamente con cimetidina.

Precauciones y contraindicaciones. Debe reducirse la dosis a la mitad, tanto en pacientes con insuficiencia hepática como renal, debido al riesgo de acumulación del fármaco como de sus metabolitos.

Aplicaciones terapéuticas. Tratamiento de candidiasis mucocutánea y dermatofitosis.

Yoduro potásico

Se utiliza en la forma cutaneolinfática de la esporotricosis. Su absorción es adecuada y la distribución muy amplia. Puede producir intolerancia al yodo: sabor metálico, rinitis coriza, salivación, lagrimeo, estornudos, sensación de quemazón en la boca y garganta, sialoadenitis, irrita-

TABLA 53-7. Interacciones de caspofungina

Fármaco	Causa	Consecuencias	Recomendaciones
Carbamacepina	Desconocida	Riesgo potencial de ineficacia de caspofungina	Valorar dosis de mantenimiento de 70 mg/día
Ciclosporina	Desconocida	Riesgo de alteraciones de la función hepática	Valorar beneficio riesgo y controlar la función hepática
Dexametasona	Desconocida	Riesgo potencial de ineficacia de caspofungina	Valorar dosis de mantenimiento de 70 mg/día
Efavirenz	Desconocida	Riesgo potencial de ineficacia de caspofungina	Valorar dosis de mantenimiento de 70 mg/día
Fenitoína	Desconocida	Riesgo potencial de ineficacia de caspofungina	Valorar dosis de mantenimiento de 70 mg/día
Fenobarbital	Desconocida	Riesgo potencial de ineficacia de caspofungina	Valorar dosis de mantenimiento de 70 mg/día
Nevirapina	Desconocida	Riesgo potencial de ineficacia de caspofungina	Valorar dosis de mantenimiento de 70 mg/día
Rifampicina	Inhibición inicial y posterior inducción de proteínas de transporte	Riesgo potencial de ineficacia de caspofungina	Valorar dosis de mantenimiento de 70 mg/día
Tacrolimus	Desconocida	Riesgo de reducción de las concentraciones del inmunosupresor	Controlar las concentraciones sanguíneas de tacrolimus

ción ocular y acné pustular. Debe evitarse en el embarazo por el riesgo de producir alteraciones tiroideas en el recién nacido (categoría B).

ANTIFÚNGICOS TÓPICOS

Nistatina

Pertenece al grupo de los antibióticos poliénicos, por lo que su mecanismo y espectro de actividad son similares a los de la anfotericina B. Su toxicidad impide su administración sistémica, por lo que su utilización se encuentra restringida a infecciones mucocutáneas producidas por hongos del género *Candida*. No se absorbe en el tracto gastrointestinal, por lo que la dosis administrada aparece en heces. Puede ocasionar náuseas, vómitos y diarrea. Se utiliza en las candidiasis bucofaríngeas, esofágicas, intestinales y vaginales. Puede administrarse durante la gestación con poco riesgo.

Imidazólicos

Existen numerosos derivados de aplicación tópica con un espectro similar (dermatofitosis, candidiasis cutáneas y vaginales) y, aunque pueden presentar una mayor o me-

nor eficacia relativa frente a un determinado microorganismo, en realidad resulta muy difícil poder establecer un análisis comparativo entre ellos. Las reacciones adversas consisten habitualmente en eritema, escozor, ampollas, descamación cutánea, edema, prurito y urticaria. Por vía vaginal pueden producir irritación local.

Naftifina

Alilamina de espectro similar a la terbinafina que se utiliza en el tratamiento tópico de dermatofitosis, candidiasis cutánea y pitiriasis versicolor.

Ciclopirox

Escasa absorción transdérmica, puede producir irritación local y se utiliza en el tratamiento de candidiasis cutáneas y dermatofitosis.

Amorolfina

Indicado en el tratamiento de las onicomicosis por dermatofitos, levaduras y mohos. Puede producir dermatitis de contacto, escozor, prurito y reacciones exantemáticas. Debe aplicarse protegiendo las manos con guantes

para evitar eventuales contactos con solventes orgánicos o el contacto con ojos y mucosas.

Tofnaltato

Se utiliza de forma específica en el tratamiento de *Tinea pedis* y *pitiriasis versicolor*. Si existe hiperqueratosis es conveniente alternar con ácido acetilsalicílico como agente queratolítico. No produce hipersensibilización.

PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

Anfotericina B

Administrar premedicación en todos los casos (hasta 100 mg de hidrocortisona).

Control diario de la función renal (balance de líquidos) y síntomas de hipopotasemia.

La forma desoxicolato debe administrarse por un acceso venoso central y en soluciones grandes de 500 ml de dextrosa al 5% durante un período de 6 h. Las formas lipídicas pueden administrarse por accesos periféricos, en volúmenes menores y períodos más cortos de infusión (1-2 h).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Azanza JR, Quetglas EG, Del Pozo JL. Guía práctica de antifúngicos 2004. 1.ª ed. Madrid: Master Line y Prodigio; 2004.
Azanza JR, Sádaba B, Quetglas EG. Farmacología Clínica para profesionales de la salud. 2.ª ed. Pamplona: Eunate; 2003.

Azoles

Todos los azoles (a excepción de fluconazol) son potentes inhibidores del CYP3A4, por lo que debe prestarse especial precaución a otros posibles tratamientos administrados al paciente y que sean eliminados mediante esa vía metabólica.

En el caso de voriconazol debe administrarse una dosis de carga durante el primer día de tratamiento para disminuir el tiempo hasta la consecución de concentraciones terapéuticas.

Debe evitarse la administración de itraconazol y voriconazol por vía intravenosa en pacientes con aclaración de creatinina inferiores a 30 ml/min, debido a que la ciclodextrina con la que se vehiculizan puede acumularse y facilitar la aparición de nefrotoxicidad.

Caspofungina

Ausencia de interacciones metabólicas con otros fármacos.

Debe administrarse dosis de carga el primer día de tratamiento.

Es necesario ajustar la posología en pacientes con insuficiencia hepática grave.



CASOS CLÍNICOS

- 138.** Mujer de 45 años en tratamiento quimioterapéutico por un carcinoma de mama, que ingresa por urgencias con cuadro de fiebre elevada de 24 h de evolución, expectoración blanquecina y radiografía torácica con infiltrados aldonosos en ambos campos pulmonares. Ante la presencia de hifas en visión directa del esputo se decidió iniciar tratamiento con anfotericina B lipídica. A los 10 min de iniciar la primera administración avisaron por presentar la paciente dolor lumbar intenso con dificultad respiratoria. ¿Cuál sería su actitud?
- 139.** Paciente de 52 años de edad, con cirrosis enólica conocida en estadio Child-Pugh C. Ingresó en la unidad de cuidados intensivos en los días previos por cuadro de encefalopatía. Desde hace 48 h, y tras haber experimentado una notable mejoría inicialmente, ha presentado fiebre elevada (> 38,5 °C) e incremento de las concentraciones de creatinina hasta 4 mg/dl. En hemocultivos se aísla *Candida krusei*. Teniendo en cuenta que el paciente presentaba una especial facilidad para el desarrollo de flebitis y que su función renal y hepática estaban algo deterioradas, ¿cuál cree que sería el tratamiento de elección en esta paciente?
- 140.** Paciente de 61 años de edad, trasplantado cardíaco y actualmente en programa de hemodiálisis. Ingresó en planta hace 2 semanas con diagnóstico de aspergilosis invasiva. Durante el ingreso fue tratado con caspofungina intravenosa con buena respuesta, pero a las 2 semanas, y debido a que el paciente debía continuar tratamiento durante al menos 4 semanas más, se decidió secuenciar el tratamiento oral. ¿Qué tratamiento probablemente se le pautó?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

313. La administración de anfotericina B, por regla general, obliga al aporte de:

- a) Potasio.
- b) Sodio.
- c) Calcio.
- d) Magnesio.
- e) Bicarbonato.

314. En pacientes con infección fúngica severa e insuficiencia renal, la administración de algunos azoles por vía intravenosa se encuentra contraindicada debido a que:

- a) La acumulación del fármaco puede ser peligrosa para el riñón.
- b) La acumulación del excipiente puede ser tóxica para el riñón.
- c) La acumulación del excipiente puede ser tóxica para el hígado.
- d) La acumulación del fármaco puede ser cardiopélica.
- e) Ninguna de las anteriores es correcta.

315. Uno de los mayores problemas de los antifúngicos imidazólicos es:

- a) El elevado riesgo de interacciones.
- b) La toxicidad sobre la médula ósea.
- c) Las alteraciones dentarias.
- d) La decoloración de la piel y del pelo.
- e) Todas las anteriores son correctas.

316. ¿Cuál es la característica más relevante de la fluocitosina?:

- a) El mayor inconveniente es la depresión de la médula ósea cuando el fármaco se acumula.
- b) No debe asociarse a anfotericina B porque puede antagonizar su efecto.
- c) Su actividad antivírica es sinérgica con anfotericina B.
- d) Todas son características relevantes.
- e) Se utiliza exclusivamente en el tratamiento de las dermatofitosis.

317. Señale la respuesta correcta con respecto a la nistatina:

- a) Su elevada toxicidad impide su administración por vía sistémica.
- b) Su espectro de actividad es muy amplio y similar al de anfotericina B.
- c) Se administra tópicamente en el tratamiento de la esofagitis candidiásica y candidiasis bucofaríngea.
- d) Está indicado en la profilaxis de candidiasis en pacientes en tratamiento con antibióticos de amplio espectro.
- e) Todas son correctas.

318. En un paciente en tratamiento con estatinas por hipercolesterolemia se decide instaurar tratamiento con un antifúngico azólico. ¿Cuál sería la actitud más correcta?:

- a) Suspender el tratamiento con la estatina.
- b) Controlar periódicamente la función renal.
- c) Nunca debe instaurarse tratamiento con un azol en un paciente en tratamiento con estatinas.
- d) Controlar semanalmente la función hepática.
- e) Disminuir la dosis de la estatina e interrogar al paciente periódicamente sobre la aparición de astenia o dolores musculares.

ANTIVÍRICOS

J.R. Azanza Perea y E. García Quetglas

OBJETIVOS

- Conocer los aspectos básicos farmacológicos de los fármacos utilizados en la infección por los virus del herpes.
- Señalar los aspectos básicos de la farmacología de los antirretrovirales.
- Identificar los aspectos básicos farmacológicos de los fármacos utilizados en el tratamiento de las hepatitis.
- Describir las cuestiones prácticas referentes a la administración de antivíricos.

CLASIFICACIÓN DE LOS VIRUS

Los virus se clasifican atendiendo al contenido de su material genético en:

1. Virus ADN: *a*) herpesvirus (virus del herpes simple [VHS]; de la varicela zoster [VVZ]; citomegalovirus [CMV] y virus de Epstein-Barr), y *b*) otros (virus de la hepatitis B [VHB]; virus de la hepatitis C [VHC]; virus de la verruga y condiloma).
2. Virus ARN: virus de la hepatitis A (VHA), virus de la poliomielitis, virus de la rubéola, virus de la gripe, virus del sarampión, virus respiratorio sincitial (VRS), virus de la rabia, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIVÍRICOS

Existe cierta especificidad en la eficacia de los principales grupos de fármacos y ello permite agruparlos atendiendo a este criterio en:

Antiherpesvirus. Análogos de los nucleósidos y análogos de los pirofosfatos.

Antirretrovirales. Inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores de la proteasa e inhibidores de la fusión.

Antigripales. Inhibidores de la neuraminidasa, amantadina.

Otros. Interferones, ribavirina.

FÁRMACOS ANTIHERPESVIRUS

Análogos de los nucleósidos

Su estructura química es muy parecida a las bases que la célula utiliza para sintetizar el ADN, por ello son trifosforilados e incorporados al ADN en formación, inhibiéndose la replicación del virus. Las resistencias pueden resultar cruzadas e implican pérdida de eficacia y se producen por mutaciones del ADN vírico.

Aciclovir

Espectro de acción. Activo frente a VHS tipos 1 y 2, y VVZ.

Farmacocinética (tabla 54-1). Su absorción por vía oral es escasa o moderada, su volumen de distribución es muy amplio, y alcanza concentraciones terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo y se elimina por la orina (filtración glomerular y secreción tubular).

Efectos adversos. Cefalea, ansiedad, mareos, temblor, convulsiones, alucinaciones, letargia, insomnio, agresividad y alteraciones del comportamiento. Cuando se administra por vía intravenosa puede ocasionar flebitis e irritación en la extravasación. La afectación renal, elevación de urea y creatinina, puede aparecer en la administración intravenosa de dosis elevadas y en forma rápida (< 1 h). En la administración tópica es habitual la irritación.

Precauciones. Debe realizarse un riguroso control de la función renal y de la aparición de reacciones neurológicas.

Interacciones farmacológicas. Se exponen en la tabla 54-2.

Aplicaciones terapéuticas. Profilaxis y tratamiento de infecciones por VHS y VVZ.

Brivudina

Espectro de acción. Activo frente a VHS tipo 1 y VVZ.

Farmacocinética (tabla 54-1). Presenta una absorción oral rápida con biodisponibilidad moderada debido a un efecto de primer paso importante. La distribución es amplia a pesar de que se une en proporción elevada a las proteínas plasmáticas. Se metaboliza en el hígado y los metabolitos son excretados por la orina.

Efectos adversos. Los más frecuentes son las náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y estreñimiento.

Precauciones y contraindicaciones. No debe administrarse al mismo tiempo que 5-fluorouracilo y otras 5-fluoropirimidinas (por riesgo de sobreexposición), ni en pacientes inmunodeprimidos, niños o mujeres embarazadas.

Aplicaciones terapéuticas. Tratamiento temprano del herpes zoster agudo en pacientes inmunocompetentes.

Cidofovir

Espectro de acción. VHS tipos 1 y 2, y CMV.

Farmacocinética (tabla 54-1). Su absorción oral es escasa, la distribución elevada y presenta metabolismo intracelular a difosfato de cidofovir, responsable de la actividad farmacológica. Se elimina por la orina mediante filtración y secreción tubular.

Efectos adversos. Nefrotoxicidad con proteinuria y elevación de la creatinina, neutropenia e hipotonía ocular.

Precauciones y contraindicaciones. Debe controlarse periódicamente la función renal durante el tratamiento, así como el recuento leucocitario y realizarse exámenes oftalmológicos frecuentes debido a su toxicidad. Es cancerígeno, embriótico y teratogénico.

Interacciones farmacológicas. Se derivan de la suma de toxicidades (renal y mielotoxicidad) al utilizarse simultáneamente con antirretrovirales y probenecida.

Aplicaciones terapéuticas. Tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con sida y buena función renal.

Famciclovir (penciclovir)

Espectro de acción. Activo frente a VHS tipos 1 y 2, y VVZ.

Farmacocinética (tabla 54-1). Se absorbe bien por vía oral y rápidamente es oxidado en el intestino e hígado a penciclovir, antivírico activo. La distribución es elevada y se elimina por la orina, en parte mediante secreción tubular.

Efectos adversos. Los más frecuentes son la anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, cefalea, mareos y somnolencia.

Precauciones. Puede ser necesario ajustar la posología en caso de insuficiencia renal y/o hepática. No se han descrito interacciones de importancia con cimetidina, alopurinol o teofilina.

Aplicaciones terapéuticas. Tratamiento de infecciones por VVZ en inmunocompetentes e infecciones por VHS de localización genital.

Ganciclovir

Espectro de acción. VHS tipos 1 y 2, VVZ y especialmente CMV.

Farmacocinética (tabla 54-1). Su absorción oral es baja (10%), se distribuye ampliamente alcanzando concentraciones elevadas en líquido cefalorraquídeo y se elimina activo por la orina por secreción tubular.

Efectos adversos. Los más importantes son la neutropenia, trombopenia, anemia, eosinofilia, cefaleas, convulsiones, confusión, alteraciones del comportamiento, psicosis, ataxia, delirio, mareos, somnolencia, parestesias y flebitis en la administración intravenosa.

Interacciones farmacológicas (tabla 54-3).

Precauciones y contraindicaciones. En caso de insuficiencia renal debe reducirse la posología por el riesgo de acumulación. Deben realizarse recuentos hematológicos durante el tratamiento. El tratamiento no debe instaurarse si el recuento de neutrófilos es inferior a 500/mm³ o el de plaquetas a 25.000/mm³. El ganciclovir es un fármaco potencialmente carcinogénico y teratogénico, por lo que está contraindicado en mujeres embar-

TABLA 54-1. Parámetros farmacocinéticos de antiviricos sistémicos

Fármaco	Vía	Dosis (mg)	BO (%)	C _{máx} (mg/l)	t _{máx} (h)	Vd (l/kg)	PP (%)	Cl (ml/min/kg)	t _{1/2} (h)	U (%)
Aciclovir	i.v.	5 ¹	—	9	—	0,7	15	2,6	2-3	70
	v.o.	200	20	0,5	1-2	0,7	15	2,6	2-3	70
Brivudina	v.o.	125	30	1,7	1	1,1	95	3,4	16	< 1
Cidofovir	i.v.	5 ¹	—	19,6	—	0,5	< 10	—	2 ²	> 90
Famciclovir ³	v.o.	500	75	3	0,7	1,5	10	0,6	2	60
Ganciclovir	i.v.	2,5 ¹	—	5	—	1,2	1	4,2	3-4	90
	v.o.	1.000	10	1	2	1,2	1	4,2	3-4	90
Valaciclovir	v.o.	500	54	4,3	1,5	0,7	15	2,6	3	70
Valganciclovir	v.o.	450	60	—	—	0,7	1	4	4	80
Foscarnet	i.v.	60 ¹	—	450	—	0,5	15	1,9	2-4	80
Abacavir	v.o.	300	83	3,05	1-1,5	0,8	50	4	1,5	1
Didanosina	v.o.	250	40	2	1-2	0,8	< 5	16	1,4	50
Emtricitabina	v.o.	200	93	—	1-2	1,4	< 5	4	10	70
Estavudina	v.o.	500	> 90	0,7	1	0,8	< 5	0,1	1,5	50
Lamivudina	v.o.	150	85	3,3	1,4	1,1	30	0,04	3,7	70
Zalcitabina	v.o.	0,03 ¹	> 80	0,03	1	10,1	4	4	2	75
Zidovudina	v.o.	200	60	0,5-1,5	1	1,6	35	26	1,1	18
Tenofovir	v.o.	300	40	3,6	—	0,8	< 5	4,3	12-18	80
Efavirenz	v.o.	600	60	4,07	—	2,4	99	—	40-55	35
Nevirapina	v.o.	200	90	2	4	1,2	60	—	25-30	> 80
Amprenavir	v.o.	1.200	< 90	5,3	0,5-2	6,1	90	—	7-10	< 3
Atazanavir	v.o.	300	—	0,5	3	—	86	—	8,6	7
Indinavir	v.o.	800	80	8	0,8	—	60	—	1,8	< 10
Lopinavir	v.o.	400	90	9,6	4	—	99	1,4	5-6	2
Nelfinavir	v.o.	750	78	3-4	2-4	2-7	> 95	6-15	3,5-5	1
Ritonavir	v.o.	600	65	7,8	4	0,04	90	148	3,2	< 10
Saquinavir	v.o.	600	4	0,3	2,5	10	98	19	6	1
Enfuvirtida	SC	90	85	4,6	—	0,08	92	0,3	3,2	—

BO: biodisponibilidad oral; Cl: aclaramiento; C_{máx}: concentración plasmática máxima; t_{máx}: tiempo que tarda en alcanzarse la concentración plasmática máxima; t_{1/2}: semivida de eliminación; U: fracción de fármaco inalterado eliminado por la orina; PP: proteínas plasmáticas; Vd: volumen aparente de distribución.

¹ Dosis en mg/kg.

² 17 h para el difosfato de cidofovir.

³ Expresado como penciclovir.

TABLA 54-2. Interacciones del aciclovir

Fármaco	Causa	Consecuencias	Recomendaciones
Ciclosporina	Desconocida	Aumento de nefrotoxicidad	Precaución
Cimetidina	Disminución de eliminación renal	Aumento de la concentración de aciclovir	Precaución
Metotrexato	Disminución de eliminación renal	Aumento de la concentración de metotrexato	Controlar concentraciones
Opioides	Disminución de eliminación renal	Riesgo de toxicidad por opioides	Evitar
Probenecida	Disminución de eliminación renal	Riesgo de toxicidad por aciclovir	Evitar
Sales de litio	Disminución de eliminación renal	Riesgo de toxicidad por litio	Evitar
Zidovudina	Disminución de eliminación renal	Riesgo de toxicidad por zidovudina	Evitar

TABLA 54-3. Interacciones del ganciclovir

Fármaco	Causa	Consecuencias	Recomendaciones
Didanosina	Disminución de eliminación renal	Riesgo de toxicidad de didanosina	Evitar
Imipenem	Desconocida	Convulsiones	Precaución
Probenecida	Disminución de eliminación renal	Riesgo de toxicidad por ganciclovir	Evitar
Zidovudina	Sumación de efectos	Riesgo de neutropenia	Precaución

zadas y niños. En el hombre puede producir infertilidad masculina.

Aplicaciones terapéuticas. Profilaxis o tratamiento de las infecciones por CMV en pacientes inmunodeprimidos.

Valaciclovir

Espectro de acción. Es un profármaco de aciclovir que presenta su misma actividad.

Farmacocinética. Tiene una biodisponibilidad 3-5 veces mayor que la de aciclovir y en la insuficiencia hepática severa puede verse afectada la transformación de valaciclovir a aciclovir, por lo que puede ser necesario un ajuste de la posología.

Aplicaciones terapéuticas. Infección por VVZ, tratamiento y profilaxis de las infecciones por VHS recurrentes.

Valganciclovir

Profármaco de ganciclovir con una biodisponibilidad 10 veces mayor por vía oral y con efectos adversos similares. Está indicado en el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con sida y en la prevención de la enfermedad por CMV en pacientes seronegativos que han recibido un trasplante de órgano sólido de un donante seropositivo.

Análogos de los pirofosfatos

Foscarnet

Mecanismo de acción. Se une a la ADN polimerasa en un punto cercano al de los pirofosfatos, impidiendo la elongación del ADN. A diferencia de los análogos de nucleósidos no precisa de fosforilación intracelular.

Espectro de acción. Es un antiviral de amplio espectro que presenta actividad frente a los virus herpéticos: VHS-1, VHS-2, VVZ, CMV, virus de Epstein-Barr, virus herpes humano tipo 6; VIH-1, VIH-2, VHB y virus de la gripe. Destaca por su actividad frente a CMV resistentes a ganciclovir y VHS resistentes a aciclovir.

Farmacocinética. Posee una absorción oral escasa por lo que se administra únicamente por vía parenteral, amplia distribución por el organismo, alcanzando concentraciones terapéuticas en líquido cefalorraquídeo y se elimina de forma activa por la orina.

Efectos adversos. El principal es la insuficiencia renal aguda, aunque también puede ocasionar: fiebre, diarrea, náuseas, anemia, flebitis, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, cefaleas, parestesias, convulsiones, úlceras genitales y orales.

Interacciones farmacológicas. Se derivan de la suma de efectos tóxicos: hipocalcemia con pentamidina y toxicidad neurológica con ciprofloxacino.

Precauciones. Resulta necesario vigilar frecuentemente (2-3 veces/semana) la función renal, la concentración de calcio sérico y mantener una hidratación adecuada (2-2,5 l/día). Con la finalidad de evitar las úlceras peneanas debe extremarse la higiene personal tras la micción.

Aplicaciones terapéuticas. Infección por CMV en pacientes inmunodeprimidos e infecciones mucocutáneas por VHS en pacientes que no responden a aciclovir.

FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

Características generales

El VIH es el microorganismo responsable del sida. Esta enfermedad resulta de gran interés considerando la morbilidad, vías de transmisión y el riesgo potencial de mortalidad. El VIH es un virus que se transmite a través del contacto directo con sangre contaminada, contactos sexuales con personas portadoras o por vía transplacentaria. Una vez en el interior del organismo, el virus puede permanecer durante largo tiempo en fase de reposo y/o replicarse con gran rapidez. Tiene un tropismo especial por los linfocitos y por las neuronas, lo que justifica que los síntomas propios de la enfermedad sean los derivados de la destrucción de linfocitos (infecciones y tumores) y las alteraciones neurológicas.

Hasta el desarrollo de los fármacos, el sida era una enfermedad mortal en casi todos los pacientes. En la actualidad y con el tratamiento farmacológico, parece transformarse en una enfermedad crónica, aunque el desarrollo de resistencias por parte del virus y la presencia de reservorios víricos son las características que mayor preocupación causan.

Opciones terapéuticas

En la actualidad son tres las grandes opciones existentes y en todas ellas el objetivo es inhibir la replicación del virus:

1. Inhibición de la transcriptasa inversa (ITI): esta enzima transforma el ARN del virus en ADN. Este paso es primordial para que el virus pueda replicarse.
2. Inhibición de la proteasa: esta enzima propia del virus es la responsable de transformar las largas cadenas de proteínas sintetizadas por los ribosomas de la célula infectada en sus componentes básicos, que resultan fundamentales para que las partículas virales resulten infectivas.
3. Inhibición de la fusión: es el proceso de penetración del virus en la célula.

Resistencias

La administración de antirretrovirales comporta el desarrollo de resistencias por parte del VIH. La resistencia afecta a la actividad de los fármacos y exige su sustitución. En algunos casos las resistencias pueden ser cruza-

das y afectar a más de un fármaco de la misma familia. Las resistencias son más frecuentes cuando se utilizan los fármacos en monoterapia y cuando el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente es deficiente.

Inhibidores de la transcriptasa inversa

Existen dos opciones farmacológicas distintas para inhibir la transcriptasa inversa; en un caso los fármacos tienen similitud estructural con los nucleósidos del virus y en el otro no. Por tanto, existen dos grandes tipos de ITI: *a*) inhibidores de la transcriptasa análogos de nucleósidos y nucleótidos (ITIAN), y *b*) inhibidores de la transcriptasa no análogos (ITINN)

Inhibidores de la transcriptasa análogos de nucleosidos y nucleótidos (ITIAN)

Se incluyen en este grupo: abacavir (ABC), didanosina (ddI), emtricitabina (FTC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), zalcitabina (ddC), zidovudina (AZT) y tenofovir (TDF), único análogo de nucleótido comercializado.

Todos estos fármacos tienen una estructura química muy parecida a la de los nucleósidos/nucleótidos naturales, por lo que la célula los trifosforila (no en el caso del tenofovir), en lugar de los nucleósidos naturales e intenta incorporarlos al proceso de transformación del ARN en ADN vírico. La incorporación es un fracaso porque se inhibe la enzima que participa en ella, la transcriptasa inversa, deteniéndose el proceso de replicación viral. Puesto que estos fármacos necesitan transformarse en sus derivados fosforilados, su efecto farmacológico se produce únicamente cuando la célula se encuentra en fase de actividad, resultando ineficaces frente a los virus que pueden localizarse en células en fase de reposo. Las resistencias se producen por selección de mutantes con alteraciones en distintos aminoácidos de la transcriptasa inversa, pueden ser cruzadas y se relacionan con la duración del tratamiento, evitándose en parte con la asociación de fármacos. La biodisponibilidad oral es moderada y se eliminan a través de la orina. La semivida biológica es superior a la farmacocinética, por lo que tienden a utilizarse en intervalos largos (12-24 h). Con respecto a su tolerancia, se trata de fármacos en general bien tolerados, aunque todos ellos pueden producir pancreatitis, neuropatía periférica y alteraciones digestivas. Éstas exigen la vigilancia de la función pancreática y la retirada o reducción de la posología en presencia de un aumento de las concentraciones de amilasa o de síntomas de neuropatía periférica. Todos ellos se utilizan en el tratamiento del sida, y su uso es frecuente en combinación (preferentemente 3TC + [ABC, AZT o TDF]) con otro fármaco perteneciente a los grupos inhibidores de la proteasa o ITINN.

Abacavir

Espectro de acción. Activo frente a VIH tipos 1 y 2, y cepas resistentes a AZT, 3TC, ddI, ddC o nevirapina.

Farmacocinética (tabla 54-1). La ingesta con alimentos puede retrasar su absorción.

Efectos adversos. Pueden observarse náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, cefaleas, cansancio, letargo y reacciones de hipersensibilidad.

Interacciones farmacológicas. Los inductores enzimáticos potentes pueden disminuir ligeramente sus concentraciones y el etanol incrementarlas.

Precauciones. Deben vigilarse la función hepática y renal, así como la aparición de reacciones de hipersensibilidad.

Aplicaciones terapéuticas. Pacientes no tratados previamente y en combinación con AZT y 3TC.

Didanosina

Espectro de acción. Activo frente a VIH tipo 1 y 2, y cepas resistentes a AZT.

Farmacocinética (tabla 54-1). La ingesta conjunta con alimentos reduce de forma importante la absorción, por lo que conviene administrarlo previamente a las comidas.

Efectos adversos. Pueden observarse erupción exantemática, pancreatitis, diarrea, hiperuricemia, neuropatía periférica, cefaleas, leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Precauciones e interacciones. Algunos fármacos pueden reducir su absorción y, como se ha señalado, debe vigilarse la función pancreática y los síntomas de neuropatía.

Aplicaciones terapéuticas. Pacientes que no toleran AZT o que muestran deterioro durante el tratamiento con este fármaco. La asociación con AZT puede resultar más eficaz que la monoterapia con cualquiera de los fármacos.

Emtricitabina

Espectro de acción. Activo frente a VIH tipos 1 y 2, y VHB.

Farmacocinética. Se expone en la tabla 54-1.

Efectos adversos. Puede producir anemia, neutropenia, náuseas, diarrea, cefaleas, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, erupciones exantemáticas, elevación de las transaminasas y la creatinina.

Precauciones. Puede ser necesario un ajuste posológico en pacientes con hepatopatía y/o aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min.

Aplicaciones terapéuticas. Tratamiento de la infección por VIH-1.

Estavudina

Espectro de acción. Activo frente a VIH tipos 1 y 2, y frente a cepas resistentes a AZT.

Efectos adversos. Puede producir neuropatía periférica, cefaleas, diarrea, estreñimiento, dispepsia, neutropenia, trombopenia, artralgias, mialgias y lumbalgia.

Precauciones. Vigilar la función pancreática y síntomas de neuropatía.

Aplicaciones terapéuticas. Pacientes que no toleran AZT o que muestran deterioro durante el tratamiento con este fármaco. La asociación con AZT puede resultar más eficaz que la monoterapia con cualquiera de los fármacos.

Lamivudina

Espectro de acción. Actividad frente a VIH-1 y 2, y cepas resistentes a AZT.

Efectos adversos. Se han descrito neuropatía periférica, cefaleas, náuseas, diarrea, vómitos, dolor y calambres abdominales, pancreatitis, anemia, neutropenia y trombocitopenia.

Precauciones. Controlar la función pancreática y ajustar la posología en caso necesario. Utilizar con precaución en pacientes con cirrosis hepática o con infección crónica por el VHB, ya que la interrupción del tratamiento implica riesgo de hepatitis de rebote.

Aplicaciones terapéuticas. Enfermedad por el VIH en combinación con otros antirretrovirales y en pacientes con inmunodeficiencia progresiva. La asociación con AZT retrasa la progresión de la enfermedad.

Zalcitabina

Espectro de acción. Activo frente a VIH-1 y 2, y cepas resistentes a AZT, siendo la resistencia cruzada con ddI.

Efectos adversos. Puede producir neuropatía periférica, cefaleas, dolor abdominal, náuseas, diarrea, vómitos, anemia, leucopenia, neutropenia y pancreatitis.

Precauciones. Debe vigilarse la función pancreática y la aparición de síntomas de neuropatía.

Aplicaciones terapéuticas. Pacientes que no toleran AZT o que presentan deterioro durante el tratamiento con este fármaco. La asociación con AZT puede resultar más eficaz que la monoterapia con cualquiera de los fármacos.

Zidovudina

Espectro de acción. Activo frente a VIH-1 (VIH-2 menos sensible).

Efectos adversos. Anemia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, macrocitosis, aplasia medular, hepatitis, mareos, parestesias, astenia, somnolencia, pigmentación ungueal, dolor abdominal, náuseas, diarrea, vómitos, disgeusia, estreñimiento, flatulencia, hemorragia gastrointestinal, úlceras bucales y esofágicas. Su toxicidad puede incrementarse al asociar otros fármacos que reducen su metabolismo o la secreción tubular (tabla 54-4).

TABLA 54-4. Interacciones del zidovudina (AZT)

Fármaco	Causa	Consecuencias	Recomendaciones
Aciclovir	Disminución de eliminación renal	Riesgo de toxicidad por zidovudina	Precaución
Ácido acetilsalicílico	Posible inhibición de metabolismo	Riesgo de toxicidad por zidovudina	Precaución
Anfotericina B	Desconocida	Anemia	Precaución
Cimetidina	Posible inhibición de metabolismo	Riesgo de toxicidad por zidovudina	Precaución
Clofibrato	Posible inhibición de metabolismo	Riesgo de toxicidad por zidovudina	Precaución
Dapsona	Posible inhibición de metabolismo	Riesgo de toxicidad por zidovudina	Precaución
Fenitoína	Desconocida	Riesgo de ineficacia por fenitoína	Controlar niveles
Flucitosina	Sumación de efectos	Riesgo de neutropenia	Precaución
Fluconazol	Posible inhibición de metabolismo	Riesgo de toxicidad por zidovudina	Precaución
Ganciclovir	Desconocida	Anemia y leucopenia	Precaución
Indometacina	Posible inhibición de metabolismo	Riesgo de toxicidad por zidovudina	Precaución
Interferones	Desconocida	Leucopenia	Precaución
Lorazepam	Posible inhibición de metabolismo	Riesgo de toxicidad por zidovudina	Precaución
Naproxeno	Posible inhibición de metabolismo	Riesgo de toxicidad por zidovudina	Precaución
Opioides	Posible inhibición de metabolismo	Riesgo de toxicidad por zidovudina	Precaución
Oxazepam	Desconocida	Cefalea	Controlar la situación
Paracetamol	Desconocida	Riesgo de hepatotoxicidad y agranulocitosis	Poco frecuente
Pirimetamina	Disminución de absorción	Riesgo de ineficacia por pirimetamina	Vigilar eficacia
Pirimetamina con sulfadiazina	Disminución de eliminación renal	Riesgo de toxicidad por zidovudina	Precaución
Ribavirina	Posible antagonismo	Riesgo de ineficacia por zidovudina	Precaución
Rifamicinas	Posible inducción de metabolismo	Riesgo de ineficacia por zidovudina	Evitar
Trimetoprim	Disminución de eliminación renal	Riesgo de toxicidad por zidovudina	Precaución
Valproato	Posible inhibición de metabolismo	Riesgo de toxicidad por zidovudina	Precaución

Precauciones. Debe vigilarse el hemograma, cada 2 semanas en los tres primeros meses y posteriormente con una frecuencia mensual, así como las concentraciones de transaminasas.

Aplicaciones terapéuticas. Tratamiento de pacientes con sida y profilaxis de la transmisión maternofetal.

Tenofovir

Mecanismo de acción. Similar al descrito aunque precisa fosforilarse dos veces, por lo que resulta activo en células en reposo.

Espectro de acción. VIH tipos 1 y 2, y VHB. Desarrolla resistencias muy rápidamente y cruzadas con otros fármacos del mismo grupo cuando se utiliza en monoterapia.

Farmacocinética. Su biodisponibilidad es reducida, siendo su eliminación lenta y por vía urinaria.

Efectos adversos. Los más frecuentes son las náuseas, vómitos, diarrea, cefaleas. Recientemente se ha descrito disfunción renal.

Interacciones farmacológicas. No altera el metabolismo de otros fármacos.

Aplicaciones terapéuticas. Tratamiento del sida en asociación con otros dos fármacos, especialmente en formas resistentes.

Inhibidores de la transcriptasa no análogos de nucleósidos (ITINN)

Configuran este grupo nevirapina, efavirenz y delavirdina (no comercializado en España).

Mecanismo de acción. Actúan uniéndose directamente a aminoácidos de la transcriptasa inversa produciendo su inactivación.

Espectro de acción. Activos sobre VIH-1 e inactivos frente al VIH-2. Las resistencias son muy rápidas y cruzadas con otros fármacos del mismo grupo cuando se utilizan en monoterapia.

Farmacocinética. Se expone en la tabla 54-1.

Efectos adversos. Destacan las erupciones cutáneas leves-moderadas (exantema eritematoso en cara, cuello y extremidades superiores que exige la suspensión temprana del tratamiento, puesto que en algún caso pueden producir un síndrome de Stevens-Johnson) y el efavirenz puede producir alteraciones neurológicas graves.

Interacciones farmacológicas. La nevirapina es un inductor del metabolismo de otros fármacos, mientras que delavirdina y efavirenz producen inhibición.

Precauciones. Debe vigilarse de forma especial las pruebas de función hepática, especialmente durante los 6 primeros meses.

Aplicaciones terapéuticas. Tratamiento del sida en asociación con otros dos fármacos que no pertenezcan a este mismo grupo.

Inhibidores de la proteasa

Entre los inhibidores de la proteasa se encuentran: amprenavir, atazanavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, indinavir, ritonavir y lopinavir. Estos antirretrovirales inhiben una proteasa que fracciona las poliproteínas, con lo que se impide la maduración de los viriones. La inhibición induce la liberación de partículas víricas no infectantes. No precisan activación intracelular. Su espectro abarca el VIH-1 y VIH-2, incluyendo cepas resistentes a otros antivíricos. Las resistencias se producen por mutaciones en la proteasa en escalones múltiples. El uso en monoterapia facilita el desarrollo de resistencias, que pueden ser cruzadas o no. La biodisponibilidad es moderada. Su eliminación rápida por metabolismo hepático, lo que exige la administración de varias dosis diarias, excepto para nelfinavir, lopinavir y amprenavir (tabla 54-1). Entre los efectos adversos destaca la lipodistrofia (aumento de grasa central y pérdida de grasa periférica), aumento de colesterol y triglicéridos, hiperglucemia y resistencia a la insulina. Debe vigilarse la aparición de síntomas de nefrolitiasis, hemólisis y hemorragias en pacientes hemofílicos. Debe ajustarse la posología en insuficiencia hepática. Son potentes inhibidores del metabolismo de otros fármacos (tabla 54-5), hasta tal punto que alguno de ellos, como el ritonavir, se utiliza a dosis reducida asociado a otro fármaco del mismo grupo para mejorar su biodisponibilidad y facilitar la reducción de la dosis que mejore el cumplimiento. Están indicados en el tratamiento del sida en asociación con dos ITIAN.

TABLA 54-5. Interacciones más significativas de los inhibidores de la proteasa (IP)

Fármaco	Causa	Consecuencias	Recomendaciones
Anticonceptivos orales	Desconocida	Disminución de las concentraciones de estrógenos y progestágenos	Evitar
Astemizol	Inhibición de metabolismo	Riesgo de toxicidad por astemizol	Evitar
Azoles	Inhibición de metabolismo	Riesgo de toxicidad por IP	Precaución
Estatinas	Inhibición de metabolismo	Riesgo de toxicidad por estatinas	Reducir dosis
Fenitoína	Inducción de metabolismo	Riesgo de ineficacia del IP	Precaución
Fenobarbital	Inducción de metabolismo	Riesgo de ineficacia del IP	Precaución
Midazolam	Inhibición de metabolismo	Riesgo de toxicidad por midazolam	Precaución
Rifampicina	Inducción del metabolismo	Riesgo de ineficacia del IP	Evitar
Terfenadina	Inhibición de metabolismo	Riesgo de toxicidad por terfenadina	Evitar
Triazolam	Inhibición de metabolismo	Aumento de concentraciones de triazolam	Precaución

Amprenavir

Espectro de acción. Activo frente a VIH tipos 1 y 2, siendo su perfil de resistencias distinto al observado con otros inhibidores de la proteasa.

Efectos adversos. Incluyen náuseas, vómitos, diarrea, erupciones cutáneas, cefaleas, alteraciones del sueño y del estado de ánimo.

Aplicaciones terapéuticas. Enfermedad por el VIH con inmunodeficiencia progresiva o avanzada, y en combinación con un ITIAN.

Atazanavir

Espectro de acción. Activo frente al VIH-1. La resistencia a atazanavir incrementa la sensibilidad a otros inhibidores de la proteasa.

Efectos adversos. Los más habituales son: náuseas, vómitos, diarrea, ictericia, cefaleas, alteraciones del sueño y erupciones exantemáticas.

Aplicaciones terapéuticas. Enfermedad por el VIH con inmunodeficiencia progresiva o avanzada, y en combinación con un ITIAN.

Indinavir

Espectro de acción. Activo frente al VIH-1. La resistencia es cruzada con ritonavir y saquinavir.

Efectos adversos. Los más característicos son: náuseas, diarrea, disgeusia, sequedad de boca, dolor abdominal, vómitos, neutropenia, cefaleas, mareos, insomnio, hipe-restesia y elevación de transaminasas.

Interacciones farmacológicas. Puede experimentar y producir inducción e inhibición del metabolismo.

Aplicaciones terapéuticas. Tratamiento de la enfermedad por el VIH con inmunodeficiencia progresiva o avanzada, y en combinación con un ITIAN.

Lopinavir

Espectro de acción. Activo frente al VIH tipos 1 y 2.

Efectos adversos. Náuseas, diarrea, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

Interacciones farmacológicas. Es un inhibidor del metabolismo.

Aplicaciones terapéuticas. Tratamiento de la enfermedad por el VIH en combinación con otros antirretrovirales.

Nelfinavir

Espectro de acción. Activo frente al VIH-1.

Efectos adversos. Náuseas, diarrea, astenia, erupciones, elevación de transaminasas y cefaleas.

Interacciones farmacológicas. Es un inhibidor del metabolismo de otros fármacos.

Aplicaciones terapéuticas. Enfermedad por el VIH con inmunodeficiencia progresiva o avanzada, y en combinación con un ITIAN.

Ritonavir

Espectro de acción. Activo frente al VIH-1. Resistencia cruzada con indinavir.

Efectos adversos. Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, disgeusia, anorexia, irritación faríngea, flatulencia, sequedad de boca y úlceras en la boca; leucopenia, anemia, neutropenia, eosinofilia, leucocitosis, neutrofilia, prolongación del tiempo de protrombina, elevación de las transaminasas, cefaleas y parestesias.

Interacciones farmacológicas. Potente inhibidor del metabolismo de muchos fármacos.

Aplicaciones terapéuticas. Enfermedad por el VIH con inmunodeficiencia progresiva o avanzada, y en combinación con un ITIAN.

Saquinavir

Espectro de acción. Activo frente al VIH-1.

Efectos adversos. Dolor abdominal, náuseas, diarrea, cefaleas, neuritis periférica y pancreatitis.

Aplicaciones terapéuticas. Enfermedad por el VIH con inmunodeficiencia progresiva o avanzada, y en combinación con un ITIAN.

Inhibidores de la fusión

La enfuvirtida es un antirretroviral que impide la penetración por fusión del virus dentro de las células y por consiguiente la replicación viral. En apariencia, las resistencias no son cruzadas con otros antirretrovirales. Su biodisponibilidad oral es nula, por lo que se administra subcutáneamente (2 veces/día). Las reacciones adversas pueden ser locales (nódulos, dolor y eritema) y otras como las alteraciones hepáticas, pancreáticas, de la médula ósea y del sistema nervioso central. No altera el metabolismo de otros fármacos y está indicado en el tratamiento del sida en asociación con otros dos fármacos, de modo especial en formas resistentes.

FÁRMACOS ANTIGRIPALES

La gripe es una enfermedad epidémica que cursa con una elevada morbilidad. Su carácter de enfermedad molesta, pero autolimitada, ha desaconsejado cualquier tipo de tratamiento que no sea sintomático. No obstante, el absentismo laboral y los riesgos que conlleva para grupos de población especiales (ancianos, pacientes inmunodeprimidos, etc.) pueden hacer reco-

mendable la utilización de tratamientos antivíricos específicos.

Aminas tricíclicas

La amantadina es un fármaco anticolinérgico, utilizado también en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, que tiene actividad frente al virus de la gripe A. Los efectos adversos anticolinérgicos reducen su interés como fármaco antigripal.

Inhibidores de la neuraminidasa

La neuraminidasa es una enzima propia del virus de la gripe A y B que ejerce diversas funciones: permite la liberación de viriones desde las células infectadas, impide la inactivación del virus por el moco del tracto respiratorio, facilita la entrada del virus en las células epiteliales, induce la apoptosis celular, y promueve la síntesis de interleucinas. Su inhibición reduce de forma importante la capacidad patogénica del virus gripal.

El zanamivir es un inhibidor de esta enzima que no se absorbe por vía oral, por lo que se utiliza por vía inhalatoria. Entre sus efectos adversos deben señalarse: bronquitis, tos, sinusitis, diarrea, náuseas y vómitos. Está indicado en el tratamiento de la gripe, cuando resulte de interés reducir la intensidad y la duración de los síntomas. Su eficacia es mayor cuando el tratamiento se instaura en las primeras 24 h del inicio de la gripe. El oseltamivir es muy similar al zanamivir, aunque presenta buena biodisponibilidad por vía oral (70%), se tolera bien y únicamente un 5-10% de los pacientes puede presentar náuseas y vómitos. De forma empírica se ha considerado que este fármaco es idóneo para la profilaxis y el tratamiento de las formas humanas de gripe aviar.

OTROS ANTIVÍRICOS: TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA

Análogos de nucleósidos

La ribavirina posee un amplio espectro que incluye VHS, VHA, VHB y VHC, virus de la gripe, virus de la parainfluenza, VSR y otros. Su absorción oral es buena y similar a la que alcanza en forma de aerosol, alcanzando concentraciones elevadas en hematíes y tejido muscular. Se elimina por metabolismo intracelular y excreción renal. Tras la administración por vía oral o intravenosa las reacciones adversas más características son: anemia, alteraciones gastrointestinales y neurológicas (cefalea, insomnio, somnolencia); mientras que tras su administra-

ción vía inhalatoria: irritación conjuntival, erupción cutánea y deterioro de las pruebas de función respiratoria. Está indicado en forma oral en el tratamiento de la infección crónica por VHC asociado a interferón α , y por vía inhalatoria en el tratamiento de las infecciones por VRS (bronquiolitis, neumonía) en niños.

Análogos de nucleótidos

Destaca el adefovir, fármaco activo frente a retrovirus, herpesvirus y hepadnavirus (VHB). Se administra como profármaco (adefovir-pivoxil) que alcanza una biodisponibilidad del 40%, y se metaboliza en el hígado. Se elimina inalterado por orina y su semivida plasmática es de 5-6 h. La toxicidad renal (acidosis tubular, síndrome de Fanconi) es frecuente en tratamientos prolongados, y otros efectos adversos son la elevación de creatinina y de las pruebas de función hepática, así como trastornos gastrointestinales. En la actualidad se utiliza en el tratamiento de la infección crónica por el VHB.

Interferones

Existen tres tipos de interferones (α , β y γ), aunque únicamente el α se utiliza como antivírico y del que existen, a su vez, 3 subtipos (α_{2a} , α_{2b} y α_{n3}). También se dispone de formas pegiladas (unión de polietilenglicol a la molécula de interferón con el fin de retrasar su eliminación y prolongar su actividad) de los interferones α_{2a} y α_{2b} . Su espectro incluye VHB, VHC y papilomavirus. Los efectos adversos más frecuentes son las alteraciones cardiovasculares (hipertensión, hipotensión, síncope, edemas, arritmias, dolor torácico), cutáneas (prurito, alopecia, erupción, sequedad de piel y mucosas), digestivas (náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, disgeusia, anorexia, úlcera péptica, dolor abdominal, pancreatitis), hematológicas (trombocitopenia, agranulocitosis, leucocitopenia, anemia, hemorragias por alteraciones de la coagulación), neurológicas (somnolencia, cefalea, confusión, mareos, ataxia, ansiedad, convulsiones, alteraciones de la visión, pérdida de memoria, depresión, neuropatía, temblor), síndrome nefrótico, insuficiencia renal, astenia, sudoración y pérdida de peso. En relación con su administración cabe señalar fiebre, escalofríos, mialgias y artralgias. Se utilizan en la hepatitis crónica por VHB (pacientes con enfermedad compensada, HBsAg, HBeAg y ADN vírico en suero, valores altos de transaminasas y sin evidencia de insuficiencia hepática avanzada), hepatitis crónica por VHC (actividad histológica, enfermedad compensada, elevación de transaminasas y detección de VHC-ARN en suero) e intralesionalmente en el condiloma acuminado.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

Fármacos antiherpesvirus

- Aciclovir: evitar la administración en forma de bolo y controlar periódicamente la función renal y los síntomas neurológicos.
- Brivudina: evitar en pacientes que reciben 5-fluorouracilo, inmunodeprimidos, gestantes y niños.
- Cidofovir: controlar periódicamente la función renal, hemograma y agudeza visual.
- Ganciclovir, valganciclovir: realizar hemogramas frecuentes.
- Foscarnet: controlar periódicamente la función renal, calcemia, fosfatemia, magnesemia e ionograma.

Consideraciones generales en el tratamiento del sida

- Tratamiento temprano y de máxima intensidad (tratamiento antirretroviral de gran actividad [TARGA]). Tratamiento con varios fármacos que exige control del cumplimiento.
- Comprensión adecuada por parte del paciente del tratamiento. Elaboración de esquemas sencillos.
- La disminución de la dosis o suspensión del tratamiento por parte del paciente a consecuencia de los efectos adversos, se relaciona con un aumento del riesgo de resistencias o ineficacia.
- El tratamiento no debe suspenderse nunca, ya que conlleva la recaída de la enfermedad.
- El riesgo de transmisión no desaparece con el tratamiento. Las medidas de prevención deben estar siempre presentes.
- Sus objetivos son la reducción de la carga viral (copias de ARN circulantes) y mejoría del recuento de linfocitos CD4 ($> 500/\text{mm}^3$).
- El tratamiento está indicado en primoinfección sintomática, $\text{CD4} < 350/\text{mm}^3$, accidente de alto riesgo y mujeres embarazadas.
- Valorar si: carga viral 50.000-100.000 copias con $\text{CD4} 350-500 \text{ mm}^3$.
- El tratamiento antirretroviral conlleva la combinación de varios fármacos: 2 ITIAN + 1 ITINN; 2 ITIAN + lopinavir potenciado con ritonavir; 2 ITIAN + 2 IP, o abacavir + 2 ITIAN.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Azanza JR. Guía práctica de fármacos antiinfecciosos. 1.ª ed. Madrid: Ediciones Roche; 1998.

Azanza JR, Sádaba B, Quetglas EG. Farmacología Clínica para profesionales de la salud. 2.ª ed. Pamplona: Eunate; 2003.

Echeverría S, Mediavilla A. Fármacos antivíricos I: no VIH. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. Farmacología humana. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 1217-33.

Echeverría S, Mediavilla A. Fármacos antivíricos II: antirretrovirales. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. Farmacología humana. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 1235-54.



CASOS CLÍNICOS

- 141.** Paciente de 64 años con insuficiencia renal crónica que ingresa por urgencias con signos neurológicos compatibles con un cuadro meníngeo. Se realiza una punción lumbar con líquido claro y ausencia de células. Tras 48 h en que el paciente no mejora, la PCR del líquido es positiva para el VHS, por lo que se inicia aciclovir a dosis plenas. Tras una mejoría inicial durante las primeras 48 h, nuevamente aparece sintomatología neurológica por lo que se decide iniciar tratamiento con ganciclovir por vía intravenosa ajustado a la función renal, con lo que el paciente mejora definitivamente. ¿A qué factor, casi con toda probabilidad, podemos atribuir la aparente mala respuesta del paciente a aciclovir?

- 142.** Paciente de 68 años de edad, que ha recibido un trasplante cardíaco hace 5 años, y que recibe tratamiento inmunosupresor (tacrolimus, micofenolato-mofetil y prednisona a dosis bajas) con discreta insuficiencia renal, ingresa por un cuadro seudogripal de 2 días de evolución, con febrícula, artralgias y mialgias, y diarrea. Se le realiza un cultivo virológico que resulta positivo para CMV. Se inicia tratamiento con ganciclovir durante 5 días tras los que se considera que la evolución no es adecuada y se plantea el inicio de tratamiento con foscarnet. ¿Qué recomendaciones son importantes señalar al paciente con el nuevo tratamiento pautado?
- 143.** Paciente de 38 años de edad con infección por el VIH y tratamiento con AZT, 3TC e indinavir desde hace 3 años durante los cuales su carga viral se ha mantenido indetectable, encontrándose asintomático. Sin embargo, el paciente presenta actualmente síntomas de lipodistrofia manifestado por: joroba de búfalo, aumento de la cintura abdominal y disminución de la masa muscular en brazos y piernas. ¿Cuál sería el mejor esquema terapéutico en este paciente?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

- 319. Señalar cuál de las siguientes afirmaciones acerca del sida es correcta:**
- El paciente con sida debe mantener las precauciones universales siempre.
 - La falta de adherencia al tratamiento es causa de resistencias en pacientes con sida.
 - El sida se trata con la asociación de tres o más fármacos.
 - Todas las respuestas anteriores son correctas.
 - Ninguna es correcta.
- 320. ¿Por qué se utilizan en ocasiones dos inhibidores de la proteasa asociados, y uno de ellos a dosis reducida?**
- Para poder reducir la dosis aprovechando el efecto producido por inhibición del metabolismo.
 - Para evitar efectos adversos.
 - Para aprovechar sinergias.
 - Todas las respuestas anteriores son correctas.
 - Ninguna es correcta.
- 321. Si un paciente está recibiendo tratamiento con aciclovir por vía intravenosa, resultaría importante:**
- Vigilar el hemograma con frecuencia.
 - Vigilar los síntomas y signos de toxicidad hepática.
 - Vigilar que se perfunda durante al menos 1 h.
 - Todas las respuestas anteriores son correctas.
 - Ninguna es correcta.
- 322. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones referida a ganciclovir es correcta?:**
- Es necesario vigilar con frecuencia el estado de la médula ósea.
 - Es uno de los antiviricos más activos frente a CMV.
 - Es de los pocos antiviricos con actividad frente a algunas bacterias.
 - Las opciones a) y b) son correctas.
 - Todas son correctas.
- 323. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones referida al tratamiento antirretroviral no es correcta?:**
- Debe iniciarse de forma temprana y con máxima actividad.
 - La mayor parte de los problemas radica en el cumplimiento por parte del paciente.
 - Todos los fármacos pueden producir importantes efectos adversos.
 - Se consigue reducir la incidencia de infecciones y la mortalidad, pero la enfermedad no se cura.
 - Es muy eficaz para prevenir posibles contagios ante prácticas de riesgo.
- 324. Existe un grupo de fármacos antiinfecciosos asociado con relativa frecuencia con alteraciones de la función pancreática y la aparición de neuropatías, que es conveniente vigilar. ¿Cuál es este grupo de fármacos?:**
- Inhibidores de la proteasa.
 - Antifúngicos, especialmente anfotericina B.
 - Antirretrovirales análogos de los nucleósidos.
 - Fenicoles.
 - Ninguno de los anteriores.

ANTIPARASITARIOS Y ANTIPALÚDICOS

E. Blanco Reina, E.I. Márquez Romero, A. Guerrero Loriguillo y J.P. de la Cruz Cortés

OBJETIVOS

- Identificar los distintos fármacos antiparasitarios y conocer su utilidad en relación con las enfermedades parasitarias más comunes o de frecuente tratamiento en nuestra área geográfica.
- Conocer las características farmacocinéticas, reacciones adversas e interacciones de los fármacos antiprotozoarios.
- Identificar los fármacos antipalúdicos y su uso clínico. Conocer la necesidad de una adecuada profilaxis frente a la malaria.
- Conocer las aplicaciones de los antiparasitarios en la profilaxis y tratamiento de las infecciones oportunistas.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades parasitarias constituyen un grave problema sanitario en todo el mundo, no sólo en las regiones menos desarrolladas sino que, como consecuencia del movimiento turístico y migratorio, se han hecho patentes también en los países más industrializados, especialmente en personas afectadas por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

Podemos simplificar la clasificación en grandes grupos: fármacos destinados a tratar infecciones por protozoos, fármacos en el tratamiento de las helmintiasis y fármacos útiles en el tratamiento de las parasitosis externas. Finalmente, se darán unas nociones sobre la profilaxis del paludismo.

FÁRMACOS ANTIPROTOZOARIOS

Existen cuatro clases o *phylum* de protozoos, que se recogen en la tabla 55-1.

TABLA 55-1. Clasificación de los protozoos

- | |
|--|
| A. Clase esporozoos (<i>Sporozoa</i>): |
| • Paludismo (v. más adelante) |
| • Toxoplasmosis |
| • Neumocistosis (se conserva en la clasificación inicial aunque se acepta que es un hongo) |
| B. Clase ciliados (<i>Ciliphora</i>): |
| • Balantidiasis |
| C. Clase sarcodina (<i>Sarcodyna</i>): |
| • Amebiasis |
| D. Clase flagelados (<i>Mastogophora</i>): |
| • Giardiasis |
| • Leishmaniasis |
| • Tricomoniiasis |
| • Tripanosomiasis |

Infecciones por esporozoos

Excluyendo el paludismo (que se revisará al final del tema), estos protozoos producen dos afecciones que se tratan con combinaciones de antifólicos y sulfamidas (tabla 55-2).

Neumocistosis

Tratamiento. En la infección por *Pneumocystis carinii* el fármaco de elección es el cotrimoxazol. Como segunda elección disponemos de pentamidina (parenteral), y otras alternativas son clindamicina más primaquina, trimetrexato (antagonista del ácido fólico) o atovacuona, fármaco de

administración parenteral que puede usarse en casos de intolerancia al cotrimoxazol y, sobre todo, si el cuadro clínico no es grave. Su uso está contraindicado durante el embarazo, y sus efectos adversos más frecuentes son: exantema cutáneo, fiebre, vómitos, diarrea y cefalea.

Profilaxis. Sigue siendo de elección el cotrimoxazol. Como alternativas: pentamidina inhalada, dapsona sola o con pirimetamina, fansidar y atovacuona.

Toxoplasmosis

La combinación de elección es pirimetamina más sulfadiazina. A esta asociación hay que añadir ácido fólico

TABLA 55-2. Dosis frecuentemente utilizadas de los distintos fármacos antiprotozoarios

Fármacos	Dosis en el adulto	Dosis en el niño
Diloxánido-furoato	500 mg/8 h (10 días)	20 mg/kg/día en 3 dosis (10 días)
Iodoquinol	650 mg/8 h (20 días)	30-40 mg/kg/día en 3 dosis (20 días)
Paromomicina	25-30 mg/kg/día en 3 dosis (7 días)	25-30 mg/kg/día en 3 dosis (7 días)
Metronidazol	250-750 mg/8 h (5-10 días) 2 g (dosis única en tricomoniasis)	30-50 mg/kg/día en 3 dosis (10 días)
Emetina	1 mg/kg/día (i.m., 5 días) Máximo: 60 mg/día	1 mg/kg/día (i.m., 5 días) Máximo: 60 mg/día
Deshidroemetina	1-1,5 mg/kg/día (i.m., 5 días) Máximo: 90 mg/día	1-1,5 mg/kg/día (i.m., 2 dosis, 5 días) Máximo: 90 mg/día
Quinacrina	100 mg/8 h (5-7 días)	2 mg/kg/día en 3 dosis Máximo: 300 mg/día
Furazolidina	100 mg/6 h (7 días)	5 mg/kg/día en 4 dosis
Estibogluconato sódico	20 mg/kg/24 h (30 días)	20 mg/kg/24 h (30 días)
Antimoniato de meglumina	60 mg/kg/día (i.m., 10-12 días)	60 mg/kg/día (i.m., 10-12 días)
Anfotericina B	0,5-1 mg/kg/24 h (3-4 semanas)	0,5-1 mg/kg/24 h (3-4 semanas)
Pentamidina	<i>Profilaxis:</i> 300 mg (aerosol) <i>Tratamiento:</i> v.o. 2-4 mg/kg (1-2 veces/semana) e i.v. 4 mg/kg/24 h	<i>Profilaxis:</i> 300 mg (aerosol) <i>Tratamiento:</i> v.o. 2-4 mg/kg (1-2 veces/semana) e i.v. 4 mg/kg/24 h
Cotrimoxazol (Trimetoprima/sulfometoxazol)	<i>Profilaxis:</i> 160/800 mg/12 h <i>Tratamiento:</i> 5-25 mg/kg/8 h	6-10 mg/kg/día en 2 dosis 50-60 mg/kg/día en 2 dosis
Atovacuona	750 mg/8 h (21 días)	40 mg/kg/día
Pirimetamina + Sulfadiazina	50 mg/24 h + 1 g/6 h	1-2 mg/kg/día (máx. 25 mg/día) + 100-200 mg/kg/día en 3-4 dosis (4 semanas)
Nifurtimox	2 mg/kg/6 h (120 días)	15-25 mg/kg/día en 4 tomas (120 días)
Suramina	20 mg/kg/24 h (IV)	20 mg/kg/24 h
Melarsoprol	3-6 mg/kg/24 h (3-4 días, repetir en 7 días)	1-3 mg/kg/2 h (3-4 días, repetir en 7 días)

i.m.: vía intramuscular; v.o.: vía oral.

co para evitar la toxicidad hematológica de pirimetamina, y se recomienda la ingestión de abundante agua para evitar la cristalización tubular de la sulfadiazina. Para pacientes que no toleran la sulfadiazina por problemas de hipersensibilidad, puede emplearse también la combinación de clindamicina en combinación con pirimetamina y ácido fólico. Otras alternativas incluyen claritromicina o azitromicina o atovacuona en combinación con pirimetamina y ácido fólico. Con los macrólidos citados hay escasa experiencia, pero con atovacuona ya hay resultados óptimos, sobre todo asociada a pirimetamina, con la que presenta sinergia.

La asociación de elección está contraindicada en el embarazo, por lo que el tratamiento de la toxoplasmosis en mujeres embarazadas reside en el empleo de espiramicina (antibiótico macrólido) durante toda la gestación.

Infecciones por ciliados

La balantidiasis se trata con tetraciclinas, aunque puede considerarse como alternativa la utilización de metronidazol.

Infecciones por sarcodina

La amebiasis es producida por la *Entamoeba histolytica*, y se manifiesta por la aparición de diarrea con tenesmo y evacuación de heces con sangre y mucosidad.

La ameba se adquiere por la ingestión de alimentos o agua contaminados y tiende a ulcerar la mucosa intestinal y originar complicaciones tardías a nivel hepático, pulmonar y cerebral, entre otras localizaciones, provocando la aparición de abscesos amebianos.

En el abordaje terapéutico debe plantearse siempre erradicar la ameba del intestino, aunque sea asintomática, por la posibilidad de ser invasiva y por la de diseminarse a otros individuos. Para ello, disponemos de sustancias lumbinales, como la paromomicina (antibiótico aminoglucósido). Cuando la infección produce colitis o abscesos, el tratamiento debe incluir nitroimidazoles, que siempre han de seguirse de una sustancia luminal.

En general, los fármacos antiamebióticos se clasifican en: *a*) amebicidas intestinales (8-hidroxiquinoleínas halogenadas o iodoquinol, diloxánido-furoato y antibióticos aminoglucósidos como paromomicina); *b*) amebicidas titulares (emetina y su análogo deshidroemetina, y antipalúdicos como cloroquina), y *c*) amebicidas intestinales y titulares (derivados nitroimidazólicos como metronidazol).

Estos fármacos tienen una determinada posición en el tratamiento, según la situación clínica: *a*) amebiasis asintomática: amebicidas intraluminales (iodoquinol o paromomicina o furoato de diloxánido) y *b*) amebiasis intestinal leve-moderada y amebiasis grave y extraintestinal: metronidazol o tinidazol y amebicidas intraluminales (deben administrarse conjuntamente porque metronidazol y tinidazol actúan contra los trofozoítos, pero no con-

tra los quistes). Así, para evitar riesgo de diseminación, primero se debe administrar metronidazol y luego paromomicina.

Amebicidas intestinales

Iodoquinol. Su absorción oral es escasa y es activo exclusivamente sobre las formas intestinales. Es un producto relativamente tóxico y produce alteraciones gastrointestinales, prurito rectal, vértigos, reacciones alérgicas en personas sensibles al yodo contenido en su molécula y más raramente, a dosis elevadas, una neuropatía específica denominada mieloóptica. La administración de este fármaco en niños se asocia con atrofia óptica y pérdida permanente de la visión, por lo que debe ser evitado y sustituido por otro de su grupo.

Diloxánido-furoato. Se absorbe en alta proporción, sufre metabolización a nivel hepático y es eliminado por orina. Es activo sólo en las formas intestinales asintomáticas o poco manifiestas. Las afecciones gastrointestinales, prurito y urticaria, son sus efectos indeseables más frecuentes. Indicado en niños, dada la mayor toxicidad ocular del iodoquinol en este grupo de población.

Paromomicina. Antibiótico aminoglucósido activo en las formas intestinales leves y moderadas. Sus efectos adversos más frecuentes son diarrea y molestias gástricas.

Amebicidas tisulares

Emetina y deshidroemetina. Son alcaloides contenidos en la ipecacuana que se administran exclusivamente por vía parenteral, por ser altamente irritantes de la mucosa gástrica e inductores del vómito. Tras su administración se acumulan intensamente en los tejidos, en especial el hepático. Pueden producir vómitos, diarrea, toxicidad renal y neuromuscular. Debido a su alta toxicidad cardíaca se utilizan sólo como tratamiento alternativo cuando no se puede administrar metronidazol, que es el fármaco de elección. En caso de tener que emplearlos, se recomienda controlar la función cardíaca durante el tratamiento. Están contraindicados en el embarazo.

Amebicidas intestinales y tisulares

Metronidazol. Sustancia quimioterapéutica antibacteriana que añade a su espectro de acción antibacteriano (principalmente anaerobocida) una notable actividad antiparasitaria, ya que es efectivo frente a las enfermedades producidas por protozoos flagelados (tricomoniasis, giardiasis y leishmaniosis sudamericana), ciliados (balantidiasis) y sarcodina (amebiasis).

Es activo tanto en las formas intestinales como tisulares, constituyendo en este caso, sobre todo para el absceso hepático, el fármaco de elección. Entre sus efectos adversos destacan, además de los síntomas gastrointestinales, sabor metálico, reacciones tipo disulfiram y neurotoxicidad (parestesias, vértigo, ataxia, convulsiones).

Infecciones por flagelados

Giardiasis

Se emplean fundamentalmente metronidazol, quinacrina y furazolidona. Según la mayor parte de guías de práctica clínica, el fármaco de elección para el tratamiento de la giardiasis es el metronidazol (o bien albendazol o tinidazol).

La quinacrina es un antiguo fármaco antipalúdico cuyo uso ha quedado restringido al tratamiento alternativo de la giardiasis (principalmente en adultos por su mala tolerancia en los niños). Se absorbe bien por vía oral, y con frecuencia ocasionan molestias gastrointestinales. Es un fármaco bastante tóxico. A largo plazo tiñe de amarillo la piel y la orina. Puede producir psicosis tóxica y reacciones de tipo antabús en presencia de etanol. Está contraindicado en el embarazo. Puede emplearse sola o junto a metronidazol (en casos de resistencia).

En niños, que también presentan mala tolerancia al metronidazol, es preferible utilizar la furazolidina, un nitrofurano con propiedades antibacterianas (enterobacterias) mejor tolerada que los anteriores. Puede provocar reacciones tipo disulfiram y es inhibidor de la monoaminoxidasa, por lo que no se recomienda tomarlos con alimentos ricos en tiramina (queso, vino, etc.).

Leishmaniosis

Enfermedad, transmitida por la picadura de insectos hembras *Phlebotomus*, que presenta diversas formas clínicas en función de la especie de leishmania causante de la enfermedad: visceral o kala-azar (*Leishmania donovani*), mucocutánea (*Leishmania braziliensis*) y cutánea (*Leishmania tropica*, *braziliensis*, *mexicana*).

Los fármacos utilizados en su tratamiento se dividen en varios grupos: *a*) compuestos de antimonio pentavalente, como estibogluconato sódico y antimoniato de meglumina, que se administran exclusivamente por vía parenteral y son fármacos bastante tóxicos a nivel cardíaco, renal y hepático; ambos fármacos de elección en las formas mucocutáneas. El estibogluconato sódico es de elección en las viscerales, excepto en las formas clínicas de África Oriental que presentan una relativa resistencia (la alternativa sería pentamidina o una combinación de estibogluconato sódico + paramomicina); *b*) diamidinas, como pentamidina, que es un antiprotozoario de amplio espectro (también es activo en la tripanosomiasis y la neumocistosis) que se utiliza asimismo de forma parenteral como alternativa a los antimoniales en las formas viscerales. Como principales efectos adversos presenta: disnea, taquicardia, vértigo, cefaleas y vómitos, que son más frecuentes tras la administración intravenosa. Raramente se han descrito pancreatitis e hipoglucemia, así como insuficiencia renal reversible.

Otros fármacos usados como alternativa en el tratamiento de la leishmaniosis son la anfotericina B, y los antibacterianos: rifampicina, cotrimoxazol y metronidazol.

Parece ser útil, aunque en menos ocasiones, el alopurinol. También se realizan ensayos con interferón γ .

Cabe destacar el papel que está adquiriendo el antifúngico anfotericina B, debido a la importante toxicidad de los antimoniales pentavalentes y a la aparición de resistencias; de ahí que esté emergiendo el uso de anfotericina B (en su forma desoxicolato y, sobre todo, en sus presentaciones liposomales) como clara alternativa a éstos, presentando ya buenos resultados de eficacia. En caso de falta de respuesta a antimoniales y/o anfotericina B, puede emplearse pentamidina. Y otra posibilidad que se está incorporando a la práctica clínica es la miltefosina, un fármaco nuevo, inicialmente desarrollado como anticanceroso que, sin embargo, está mostrando tener un papel muy importante en el tratamiento de la leishmaniosis dada su eficacia y comodidad de administración en una sola dosis al día (importante ventaja sobre el resto de fármacos que, como la anfotericina B, necesitan administración parenteral, y días de ingreso).

Tripanosomiasis

Producida por tres especies de *Trypanosoma*: *T. gambiense*, *T. rhodosiense* y *T. cruzi*. Los dos primeros son los responsables de la enfermedad del sueño; mientras que el tercero lo es de la enfermedad de Chagas.

Los fármacos útiles en cada enfermedad, según su localización, se recogen en la tabla 55-3. La suramina y el melarsoprol se administran por vía parenteral (intravenosa). La absorción oral del nifurtimox es buena. Todos ellos son bastante tóxicos. En particular, el nifurtimox se asocia a numerosos efectos adversos (gastrointestinales, neuritis periférica, desorientación, excitación, psicosis), de forma que raramente el paciente puede finalizar la terapia recomendada de 3-4 meses. El melarsoprol es un arsenical trivalente que se emplea para la fase encefálica; su elevada toxicidad produce la muerte en aproximadamente un 1% de los pacientes. Destaca la encefalopatía que puede producir entre el 1 y el 10% de los pacientes (esta incidencia parece disminuir y prevenirse claramente si se acompaña su administración de tratamiento con prednisona).

TABLA 55-3. Clasificación de los fármacos útiles en la tripanosomiasis según localización

Enfermedad del sueño (tripanosomiasis africana)	Localización hemolinfática
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>T. gambiense</i>: pentamidina • <i>T. rhodosiense</i>: suramina
Enfermedad de Chagas	Localización encefálica
	<ul style="list-style-type: none"> • Melarsoprol • Eflernitina
	Extracelulares
	<ul style="list-style-type: none"> • Primaquina • Benznidazole
	Intracelulares y extracelulares
	<ul style="list-style-type: none"> • Nifurtimox

Tricomoniasis

El fármaco de elección es el metronidazol, y como alternativa, el tinidazol. Es conveniente tratar de forma simultánea a los dos miembros de la pareja. El tratamiento recomendado es oral, pero en caso de intolerancia, alergia o embarazo, puede emplearse el tratamiento tópico en las mujeres, por ejemplo, clotrimazol en óvulos o clindamicina por vía vaginal. No obstante, el tratamiento sistémico es más eficaz.

ANTHELMÍNTICOS

Los tres grupos de helmintos que parasitan al ser humano son: nematodos (gusanos redondos), trematodos y cestodos (tenias). En la tabla 55-4 se pueden ver los fármacos activos frente a los distintos helmintos según su localización.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción general de estos fármacos es la parálisis e inmovilización de los parásitos, favoreciendo su desplazamiento del sitio de fijación para que puedan ser fagocitados o desalojados del organismo. Esta acción se puede realizar de muy diversas formas, aunque en algunos casos el mecanismo de acción aún no ha sido aclarado (p. ej., en el caso de la dietilcarbamacina).

Entre los mecanismos de acción podemos destacar: *a*) inhibiendo la captación de glucosa (mebendazol); *b*)

ejerciendo una acción nicotínica (pirantel, tiabendazol y prazicuantel), y *c*) inhibiendo la fosforilación anaerobia de ADP (niclosamida).

Farmacocinética

Los fármacos que actúan a nivel intestinal no se absorben por vía oral (niclosamida) o bien se absorben poco (mebendazol, albendazol y pamoato de pirantel). Los fármacos activos sobre parásitos tisulares se absorben bien en el tracto gastrointestinal. El prazicuantel pasa la barrera hematoencefálica y la barrera lactaria.

Todos los fármacos que se absorben se metabolizan a nivel hepático en gran proporción, y tanto la forma activa como sus metabolitos se eliminan por orina.

En la tabla 55-5 se recogen las dosificaciones de los diferentes fármacos antihelmínticos.

Efectos adversos

Los efectos adversos que se presentan suelen ser:

1. Atribuibles al fármaco: son frecuentes, generalmente leves y consisten en alteraciones gastrointestinales (vómitos, náuseas, dolor epigástrico), cefaleas, anorexia, erupciones. Menos frecuentes y más graves son la neutropenia reversible y agranulocitosis (mebendazol), eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson (tiabendazol). En ocasiones existe disfunción hepática

TABLA 55-4. Fármacos útiles en las distintas helmintiasis dependiendo de su localización

Fármacos activos sobre nematodos	Primera elección	Segunda elección
A) <i>Localización intestinal</i> Ascariasis Enterobiasis Uncinariasis	Mebendazol o pamoato de pirantel Mebendazol o albendazol Mebendazol o pamoato de pirantel	Albendazol Ivermectina Pamoato de pirantel Tiabendazol
B) <i>Localización tisular</i> Filariasis Larva migratoria	Dietilcarbamacina o ivermectina Albendazol	Piperacina Tiabendazol
Fármacos activos sobre cestodos		
A) <i>Localización intestinal</i> Teniasis	Prazicuantel	Niclosamida Prazicuantel (en niños de segunda elección)
B) <i>Localización tisular</i> Cisticercosis Hidatidosis	Prazicuantel Albendazol	— Mebendazol
Fármacos activos sobre trematodos		
Esquistosomiasis Fasciola hepática	Prazicuantel Prazicuantel	Oxamniquina Bitionol

TABLA 55-5. Dosis frecuentemente utilizadas de los distintos fármacos antihelmínticos

Fármaco	Dosis en el adulto	Dosis en el niño
Mebendazol	100 mg dosis única o 100 mg/12 h (3 días)	100 mg dosis única o 100 mg/12 h (3 días)
Tiabendazol	25 mg/kg/12 h (3-5 días)	—
Albendazol	5 mg/kg/12h (28 días)	10 mg/kg/día en 2 dosis
Ivermectina	100-440 µg/día (dosis única v.o.)	100-440 µg/día (dosis única v.o.)
Dietilcarbamazina	1.º día: 50 mg v.o. 2.º día: 50 mg/12 h 3.º día: 100 mg/12 h 4-21 días: 2 mg/kg/8 h	1.º día: 50 mg v.o. 2.º día: 50 mg/12 h 3.º día: 100 mg/12 h 4-21 días: 2 mg/kg/8 h
Pamoato de pirantel	11 mg/kg (máx. 1 g) en dosis única	11 mg/kg (máx. 250 mg) en dosis única
Pamoato de pirvinio	5 mg/kg (dosis única)	75 mg/10 kg de peso en dosis única
Piperacina	75 mg/kg/día (máximo 3,5 g) en 2 días	50-75 mg/kg/día (2 días)
Niclosamida	2 g (dosis única) o 2 g (dosis única el 1.º día y después 1 g durante 6 días)	Peso 11-34 kg: 1 g en dosis única Peso 34-50 kg: 1,5 g en dosis única Peso > 50 kg: 2 g en dosis única
Prazicuantel	20-75 mg/kg/día en 3 dosis	20-75 mg/kg/día en 3 dosis

v.o.: vía oral.

con aumento de transaminasas (tiabendazol, pirantel y prazicuantel). Sin embargo, hay otros, como la ivermectina, que presentan buena tolerancia.

- Secundarios a la destrucción de los parásitos y liberación de sus productos: se produce linfangitis y adenitis, erupciones, hiperpirexia (en filariasis), hipertensión endocraneal, convulsiones y aracnoiditis (en neurocisticercosis).

En relación con su uso durante el embarazo, todos los antihelmínticos tienen otorgada la categoría C por parte de la Food and Drug Administration norteamericana, salvo la piperacina (categoría B). Por otro lado, la niclosamida, la piperacina y, con algo más de controversia, el mebendazol, podrían ser administrados durante la lactancia.

ANTIPARASITARIOS EXTERNOS

Fármacos activos en el tratamiento de la sarna (escabiosis)

El lindano (loción al 1%) y el cromatomitón (loción o crema al 10%) se utilizan en forma tópica para el tratamiento de la sarna, si bien el lindano puede ser también usado en el tratamiento de las pediculosis.

El lindano difunde bien a través de la piel, penetra en los parásitos y actúa paralizando su sistema nervioso. Ambos fármacos resultan irritantes para las mucosas. El lindano no debe ser administrado a mujeres embarazadas, inmunodeprimidos y niños. Es además un potente

tóxico depresor del sistema nervioso en caso de ingesta.

Conjuntamente con el escabicida tópico, la ivermectina es de elección en parásitos «incrustados» en pacientes inmunodeprimidos.

El mesulfeno es un fármaco que posee propiedades parasiticidas y antiparasitarias. Está indicado en el tratamiento de la pediculosis, acné, seborrea y sarna.

Fármacos activos en las pediculosis (*capitis* y *pubis*)

Se utilizan diversos compuestos, incluidos bajo el término de *piretrinas* (p. ej., la loción de permetrina), para cualquiera de las localizaciones.

La tolerancia es bastante buena, aunque son algo irritantes para las mucosas. Su uso es exclusivamente externo.

El carbarilo es un carbamato anticolinesterásico que se emplea en la pediculosis *capiti*, y se utiliza en forma de loción o champú al 0,5-1%. Otra opción terapéutica es el malathión (en loción al 5%), para aquellos casos de resistencia a la permetrina.

QUIMIOTERAPIA ANTIPALÚDICA

Introducción

El paludismo o malaria es la enfermedad parasitaria más prevalente de todas las que afectan al hombre. Es una enfermedad febril aguda o crónica, causada por cuatro especies de *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ova-*

le y *P. malariae*, que se reproducen de forma asexuada en el hombre y de forma sexuada en el mosquito. Este protozoo es transmitido por la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles*, que actúa como vector.

Constituye una de las enfermedades infecciosas más importantes del mundo, ya que la presentan aproximadamente unos 300-500 millones de personas, con unas cifras de mortalidad cercanas a los tres millones de afectados. En los últimos años, el control del paludismo en el mundo se ha deteriorado y se ha producido un aumento de la morbimortalidad debido a diferentes factores (guerras con desplazamientos poblacionales de zonas palúdicas a zonas que no lo eran o que tenían un control razonable de la enfermedad, la inestabilidad climática, la infección por el VIH). Por otro lado, la persistencia de la enfermedad, a pesar de los intentos realizados para conseguir su erradicación, se debe básicamente al aumento de la resistencia del mosquito a los insecticidas y a la resistencia creciente del *Plasmodium* (especialmente la especie *P. falciparum*) a la medicación (en concreto a la cloroquina).

Durante la picadura, el mosquito inyecta esporozoitos contenidos en sus glándulas salivales que anidan en el hígado y se desarrollan como esquizontes tisulares primarios hasta que maduran e invaden hematíes, convirtiéndose en trofozoitos o esquizontes sanguíneos que van invadiendo secuencialmente otros hematíes. Después de varios ciclos eritrocitarios, algunos trofozoitos se desarrollan en gametocitos cerrándose el ciclo cuando pasan a un nuevo mosquito. En las especies *P. vivax* y *P. ovale* persisten en el hígado formas silentes (hipnozoitos o esquizontes tisulares secundarios) causantes de recaídas de la enfermedad.

El último caso de paludismo autóctono detectado en España data de 1961. Nuestro país recibió el Certificado de erradicación de la enfermedad, por la Organización Mundial de la Salud, en octubre de 1964. Sin embargo, se incrementa anualmente el número de casos de paludismo importado (aproximadamente 200-300 casos anuales), cuya principal causa es la mala realización de una adecuada profilaxis.

Aunque las manifestaciones clínicas pueden variar, se debe descartar paludismo ante todo cuadro febril que aparezca tras un viaje a zona palúdica, ya que el desarrollo de complicaciones graves puede ser extremadamente rápido. El paludismo por *P. falciparum* en sujetos no inmunes constituye una emergencia médica y requiere el inicio de tratamiento temprano, que debe iniciarse de manera parenteral y en una unidad de cuidados intensivos (en los casos graves). La elección de los fármacos se verá condicionada por la distribución geográfica de las resistencias a antipalúdicos

Clasificación

Los fármacos antipalúdicos se clasifican en: *a*) alcaloides de la quina (quinina y quinidina); *b*) derivados quinolínicos (4-aminoquinolinas tales como cloroquina, mefloquina y amodiaquina, así como 8-aminoquinolinas como primaquina); *c*) antifólicos (pirimetamina y cloroguanida

—Proguanil—, compuestos que se asocian a sulfamidas como sulfadiazina, de acción rápida, y sulfadoxina, de acción prolongada); *d*) derivados de *Artemisa annua* (artemisina y sus derivados); *e*) otros quimioterapéuticos (halofantrina), y *f*) antibióticos (tetraciclinas como doxiciclina, clindamicina, ciprofloxacino, claritromicina).

Mecanismo de acción

Alcaloides de la quina

La quinina actúa como esquizonticida sanguíneo y gametocida sobre especies de *P. vivax* y *P. malariae*. Al igual que la cloroquina, se cree que su mecanismo de acción reside en su unión a un componente del pigmento palúdico hemozoína y a la intercalación con el ADN. Se ha observado que incrementan el pH de ciertas organelas intracelulares del plasmodio. También se ha constatado una ligera disminución de la proteasa ácida de los lisosomas del parásito.

Derivados quinolínicos

Actúan durante la lisis de la molécula de hemoglobina del eritrocito infectado, impidiendo el paso de hemozoína (sustrato tóxico para el parásito) a hemozoína. Se han sugerido otros mecanismos, como la interferencia con la biosíntesis de ADN/ARN del parásito, la inhibición enzimática, o modificaciones del pH. De éstos, el más importante parece ser la interferencia en la síntesis de ácidos nucleicos por una intercalación con el ADN del plasmodio.

La primaquina actúa mediante la formación de parejas de óxido-reducción que interferirían con la ubiquinona, inhibiendo así la síntesis de poliaminas al interferir con el transporte de electrones en el parásito. Ejerce su acción antipalúdica frente a los hipnozoitos en el hígado. Posee acción gametocida y es el antipalúdico más eficaz para prevenir la transmisión de la enfermedad en las cuatro especies del género *Plasmodium*, reduciendo el reservorio humano del paludismo.

Antifólicos

Inhiben la síntesis de la enzima dihidrofolato-reductasa del *Plasmodium* y otros protozoos (toxoplasma), afectando su división nuclear durante la formación de los esquizontes. Apenas tienen acción sobre la misma enzima de origen bacteriano, por lo que no se usa con finalidad antibacteriana.

Las sulfamidas bloquean la síntesis de folatos a otro nivel, impidiendo la incorporación del ácido paraminobenzoico a la molécula de pteridina.

Artemisina

La artemisina y sus derivados (dihidroartemisina, artesunato, arteméter) interactúan con el hemo de los parási-

tos, actuando el hierro del hemo como catalizador. Interrumpe la síntesis proteica. También provoca la rotura de las membranas nucleares y mitocondriales, así como las vacuolas autofágicas del parásito. Son los productos anti-maláricos de más rápida acción. Actúan contra las diversas formas de *Plasmodium*, y muy especialmente frente a *P. falciparum* resistente a cloroquina, mefloquina o fármacos múltiples, siendo arteméter y dihidroartemisina más activos que el producto original.

Acciones farmacológicas

Estos fármacos destruyen de forma muy selectiva el *Plasmodium*, pero atendiendo a la fase de desarrollo en que se encuentra se distinguen (tabla 55-6): *a*) esquizonticidas sanguíneos, que destruyen sólo los trofozoitos o esquizontes sanguíneos, impidiendo la progresión de la enfermedad y, consecuentemente, de los síntomas; *b*) esquizonticidas tisulares, como primaquina (la pirimetamina, que también es esquizonticida tisular, no se utiliza con esta finalidad por su escasa potencia), y *c*) gametocidas, que destruyen las formas sexuadas de las distintas especies de *Plasmodium*. Así, los alcaloides de la quina y cloroquina destruyen las formas sexuadas sanguíneas de *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*, impidiendo la transmisión a

partir del paciente; mientras que la primaquina lo hace sobre las formas sexuadas de *P. falciparum*.

Efectos adversos

No suelen ser importantes a las dosis habituales (tabla 55-7).

Locales. Molestias gastrointestinales prácticamente con la totalidad de los preparados. La administración parenteral de cloroquina o quinina puede provocar abscesos o tromboflebitis.

Generales. Los alcaloides de la quina, y en mucha menor cuantía los derivados quinoleínicos, pueden originar un cuadro tóxico denominado cinchonismo, que a las dosis habituales se presenta sólo en su forma mas leve (cefaleas, náuseas, vértigo, tinnitus y alteraciones visuales). La forma grave sólo se produce con altas dosis y puede poner en grave compromiso la vida del paciente. La quinina puede producir efectos cardíacos y bloqueo neuromuscular débil.

Específicos. La primaquina produce anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, los antifólicos pueden producir anemia macrocítica.

TABLA 55-6. Quimioterapia antipalúdica

Esporontocidas (actuación a nivel del mosquito)	Esquizonticidas tisulares	Hipnozoitocidas	Gametocidas	Esquizonticidas hemáticos
Primaquina Proguanil Pirimetamina	Proguanil Pirimetamina Primaquina Tetraciclina	Primaquina	Primaquina	Cloroquina Quinina, quinidina Mefloquina Artemisina Pirimetamina, sulfadoxina Halofantrina Tetraciclina

TABLA 55-7. Efectos adversos y contraindicaciones de los fármacos antipalúdicos

	Efectos adversos	Contraindicaciones
Cloroquina	Dispepsia, prurito, exacerbación de la psoriasis, vértigo, fotosensibilidad, retinopatía	Alergia conocida
Mefloquina	Cefaleas, vértigo, náuseas, dolor abdominal, reacciones psicóticas	Tratamiento concomitante con fármacos que alteren la conducción cardíaca, psicosis, depresión, embarazo y niños con peso < 15 kg
Doxiciclina	Náuseas, fotosensibilidad, diarreas, candidiasis	Embarazo y niños
Proguanil	Náuseas, vómitos, úlceras bucales	No existen
Primaquina	Alteraciones gastrointestinales, hemólisis, metahemoglobinemia, agranulocitosis	Déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa y embarazo
Pirimetamina/sulfadoxina	Síndrome de Stevens-Johnson, agranulocitosis, hepatitis, neumonitis	Alergia a sulfamidas y embarazo

Aplicaciones terapéuticas

Profilaxis

Dentro de este apartado hay que distinguir:

Protección frente al vector. Fumigación de dormitorios, uso de repelentes contra insectos, utilización de mosquiteras impregnadas con insecticidas, empleo de ropas que cubran las superficies de piel expuestas (recomendable fundamentalmente tras la puesta del sol).

Quimioprofilaxis. Por lo general ha de iniciarse 1-2 semanas (1 toma semanal) antes de viajar a una región endémica, y continuar la administración durante 4 semanas después de haber abandonado la región. Se utiliza habitualmente cloroquina, o su alternativa hidroxicloroquina; pero en el caso de zonas con resistencias a cloroquina se pueden utilizar atovacuona + proguanil (de elección,

pero contraindicados en el embarazo), doxiciclina y mefloquina (primaquina ya como de segunda línea en profilaxis primaria) (tabla 55-8).

Tratamiento de la enfermedad

Los criterios terapéuticos van a depender de la especie infectante, edad del paciente, patrón de resistencias en la zona donde se ha contraído, la toma de quimioprofilaxis previa (fármaco, dosis y duración), la disponibilidad, seguridad y coste de los antipalúdicos, y de la gravedad de la infección. No obstante, en el presente capítulo lo presentamos de forma sucinta.

En áreas sin riesgo de resistencia el tratamiento de elección sigue siendo la cloroquina. En áreas de resistencia se utilizan asociaciones: quinina + pirimetamina/sulfadiazina o mefloquina (tabla 55-9). No hay que olvidar

TABLA 55-8. Fármacos indicados en la profilaxis del paludismo

Patrón resistencia	Fármacos	Dosis en el adulto	Dosis en el niño
Áreas endémicas de <i>Plasmodium falciparum</i> sensibles a cloroquina	Cloroquina	500 mg (sal)/semana	8,3 mg (sal)/kg/semana (máx. 250 mg)
Áreas endémicas de <i>Plasmodium falciparum</i> resistentes a cloroquina	Atovacuona-proguanil	250 mg atovacuona + 100 mg proguanil combinada tableta/día	62,5 mg atovacuona/25 mg proguanil combinada tableta/día Peso 10-20 kg: 1 tableta Peso 21-30 kg: 2 tabletas Peso 31-40 kg: 3 tabletas Peso > 40 kg: 1 tableta de adulto
—	Mefloquina	250 mg (sal)/semana	5 mg (sal)/kg/semana (máx. 250 mg)
—	Doxiciclina	100 mg/día	2 mg/kg (niños > 8 años, máx. 100 mg)
—	Primaquina (alternativa)	52,6 mg (sal)/día	1 mg/kg (sal)
Profilaxis terminal para prevenir recaídas de <i>Plasmodium vivax</i> y <i>Plasmodium ovale</i>	Primaquina	52,6 mg (sal)/día durante 14 días tras la salida del área palúdica	1 mg/kg (sal)/día durante 14 días hasta la dosis de adulto

TABLA 55-9. Fármacos indicados en el tratamiento del paludismo

Enfermedad sensible a fármacos	Dosis
Cloroquina	10 mg (base)/kg + 5 mg (base)/kg a las 6, 12, 24 y 36 h Repetir dosis de 5 mg (base)/kg los días 7 y 14 en infecciones por <i>P. vivax</i> y <i>P. ovale</i>
Primaquina (prevención de recaídas)	15 mg (base)/24 h durante 14 días (comenzando al 4.º día)
Paludismo resistente a cloroquina o multiresistente	
Quinina + terapia adyuvante	650 mg(base)/8h (3-7 días)
Mefloquina	15 mg/kg en dosis única (máx. 1-1,25 g)
Halofarinant	8 mg/kg a las 6 y 12 h
Artesunato	En combinación con mefloquina (25 mg/kg): 10-12 mg/kg en dosis dividida durante 3-5 días Sólo 10-12 mg/kg (7 días)
Arteméter	La misma dosis que el anterior
Terapia adyuvante	
Tetraciclina	250 mg/6h (7 días)
Pirimetamina/sulfadoxina	75/1.500 mg en dosis única
Doxiciclina	100 mg/12h (7 días)

en este punto que los derivados de la artemisina son un grupo relativamente nuevo de fármacos (aunque originariamente empleados en la medicina china como fármacos antipiréticos) con propiedades antipalúdicas. Como la resistencia a otros fármacos antipalúdicos continúa en aumento, estos fármacos pueden ser alternativas útiles. De hecho, en una reciente revisión Cochrane se concluye que los derivados de la artemisina son eficaces y seguros para tratar el paludismo no complicado.

Autotratamiento. Algunos autores recomiendan instruir a los viajeros, de forma que en el caso de presentar un cuadro febril compatible con paludismo (cefaleas, astenia, mialgia y sedación) y ante la imposibilidad de ser valorados

por un médico, inicien tratamiento con pirimetamina/sulfadoxina (halofantrina en caso de hipersensibilidad).

En función de los diferentes estadios del ciclo vital del paludismo, podemos resumir lo anteriormente expuesto:

1. Cura clínica (esquizonticidas sanguíneos): quinina y mefloquina, cloroquina; sulfamidas y sulfotas, pirimetamina. Con frecuencia se combinan.
2. Cura radical (esquizonticidas titulares) derivados 8-aminoquinolinas, primaquina. Eficaces frente al parásito en el hígado. Reducen la difusión de la infección.
3. Profilaxis (prevención de la transmisión): primaquina, proguanil y pirimetamina, por su acción gametocida.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- En líneas generales, la mayoría de los fármacos que se han recogido en este tema presentan un elevado perfil de efectos adversos. Por este motivo es interesante extremar la vigilancia durante su utilización (signos de toxicidad sobre el sistema nervioso central y sistema cardiovascular), realizando con mayor frecuencia controles bioquímicos y hemáticos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Anadón A y Martínez-Larrañaga MR. Fármacos antiparasitarios. En: Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA. *Ve-lázquez. Farmacología Básica y Clínica*. 17.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 881-905.
- Azanza JR, García Quetglas E. Bases terapéuticas de las infecciones víricas, fúngicas y parasitarias. En: Rodés, Guardia, editores. *Medicina Interna*. Barcelona: Masson-Salvat; 1997.
- Brun F, Montes de Oca M, Martín A, Gitón JA. Toxoplasmosis. *Medicine*. 2006;9:3760-5.
- Derivados de la artemisinina para el tratamiento del paludismo no complicado (Revisión Cochrane traducida). De *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 2, 2006. Oxford.
- Flórez J. Fármacos antiparasitarios I. Protozoos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana*. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 1255-71.
- Flórez J. Fármacos antiparasitarios II. Helmintos y artrópodos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana*. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 1273-81.
- García Quetglas E, Azanza JR, Sádaba B, Honorato J. Antiparasitarios: antipalúdicos. Antiprotozoarios, antihelmínticos y ectoparasiticidas. *Medicine*. 1998;7:3533-49.
- Liu LX, Weller PF. Antiparasitic drugs. *N Engl J Med*. 1996;334:1178-83.
- Martín A, Tinoco I, Soto MJ, Benítez JF. Otras parasitosis relevantes en España. *Medicine*. 2006;9:3766-75.
- Montes de Oca M, Saldarreaga A, Pérez P, Benítez J. Paludismo. *Medicine*. 2006;9:3751-9.
- Tinoco I, Brun F, Martín A, Pérez P. Amebiasis. *Medicine*. 2006;9:3745-50.
- White NJ. The treatment of malaria. *N Engl J Med*. 1996;335: 800-6.
- López Alonso B, Beltrán Rosel A. Parasitosis. Atención Primaria en la Red. *Guías Clínicas* 2005;5. Disponible en: <http://www.fistera.com>.



CASOS CLÍNICOS

144. Una paciente de 32 años es diagnosticada de tricomoniasis, para lo que se prescribe tratamiento con metronidazol. ¿Qué otra recomendación haría usted?
145. El pediatra del centro de salud donde usted trabaja ha diagnosticado ascaridiasis en un niño y le ha prescrito piperacina, indicando que como medida preventiva también debe tomar el fármaco el resto de la familia. La madre está embarazada de 8 semanas por lo que le consulta si ella puede tomar ese medicamento. ¿Qué le diría usted?
146. Una pareja de recién casados acuden al centro de salud para recavar información sobre las medidas que deben adoptar, para no contraer la malaria, durante un viaje que tienen planeado realizar a América Central. Realice un comentario que pueda servir de orientación a esta pareja.



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

325. ¿Cuál es el tratamiento de elección de la toxoplasmosis?:

- a) Pirimetamina-sufadiazina.
- b) Cotrimoxazol.
- c) Pentamidina.
- d) Metronidazol.
- e) Iodoquinol.

326. ¿Cuál es el tratamiento de segunda elección de la neumocistosis?:

- a) Pirimetamina-sulfadiazina.
- b) Cotrimoxazol.
- c) Pentamidina.
- d) Metronidazol.
- e) Iodoquinol.

327. ¿Qué fármaco se considera de primera elección en el tratamiento de las infecciones por nematodos de localización intestinal?:

- a) Prazicuantel.
- b) Dietilcarbamazina.
- c) Mebendazol.
- d) Ivermectina.
- e) Albendazol.

328. ¿Qué antipalúdico se considera de primera elección en el tratamiento de la enfermedad en un área de no resistencia?:

- a) Halofantrina.
- b) Mefloquina.
- c) Pirimetamina-sulfadoxina.
- d) Cloroguanida.
- e) Cloroquina.

329. ¿Qué antipalúdico se utiliza en la quimiopprofilaxis en un área de no resistencia?:

- a) Halofantrina.
- b) Mefloquina.
- c) Pirimetamina-sulfadoxina.
- d) Cloroguanida.
- e) Cloroquina.

330. ¿Qué antihelmíntico tiene Categoría B de la Food and Drug Administration en relación con el embarazo?:

- a) Prazicuantel.
- b) Mebendazol.
- c) Piperacina.
- d) Ivermectina.
- e) Dietilcarbamazina.

ANTINEOPLÁSICOS

J. Merino Alonso y P. Díaz Ruiz

OBJETIVOS

- Identificar los diferentes fármacos antineoplásicos según su mecanismo de acción.
- Conocer sus principales efectos adversos, así como los tratamientos de rescate.
- Describir las condiciones específicas de preparación y administración.
- Indicar las medidas necesarias para prevenir o tratar una extravasación de antineoplásicos.
- Identificar sus principales aplicaciones antitumorales.

INTRODUCCIÓN

El cáncer se caracteriza por la presencia de células que han sufrido una alteración en los mecanismos de control que regulan su capacidad de diferenciación y de proliferación. El tratamiento del cáncer ha experimentado en los últimos años una importante evolución, debido fundamentalmente a los avances en el conocimiento de su biología molecular y celular. Estos avances han permitido diseñar nuevos fármacos antineoplásicos, más específicos frente a las células tumorales y con una menor toxicidad. La administración conjunta de fármacos de soporte ha facilitado el uso de los antineoplásicos, así como de nuevas asociaciones conformando una terapia más específica y efectiva.

CLASIFICACIÓN

Según su mecanismo de acción y estructura química podemos diferenciar tres grandes grupos: *a)* los que actúan sobre las células alterando el ADN, ARN, síntesis de proteínas o la división celular y, por tanto, presentan un importante efecto citotóxico y elevada toxicidad dosis limitante; *b)* los que modulan los procesos celulares regulados por hormonas, y *c)* agentes biológicos que actúan como mediadores inmunológicos, alterando el crecimiento, el desarrollo y la actividad funcional de las células. Son más específicos que el primer grupo y presentan una toxicidad más fácilmente manejable.

Fármacos que actúan sobre el ADN, ARN y síntesis de proteínas

Se trata de un grupo de fármacos que forman enlaces químicos estables con las bases púricas y pirimidínicas de los ácidos nucleicos, impidiendo la replicación y transcripción celular. Todos ellos, así como los inhibidores de la mitosis, tienen en común que producen náuseas y vómitos, mielosupresión, alopecia, mucositis y toxicidad gastrointestinal (diarrea o estreñimiento), y su incidencia e intensidad depende del fármaco administrado, la dosis (principal factor de toxicidad), la asociación con otros antineoplásicos y los factores propios del paciente, como el sexo, la edad y patologías concomitantes.

Sustancias alquilantes

Mostazas nitrogenadas (ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucilo, melfalan, mecloretamina)

Farmacocinética. Sufren metabolismo hepático y la ciclofosfamida y la ifosfamida producen un metabolito llamado acroleína, responsable de la toxicidad vesical (tabla 56-1).

Otros efectos adversos. Cistitis hemorrágica, esterilidad y carcinogénesis.

Aplicaciones terapéuticas. Leucemias, linfoma no hodgkiniano (LNH), cáncer de mama, de ovario y sarcomas.

Cuidados de enfermería. La cistitis hemorrágica debida a la formación de acroleína (metabolito) puede evitarse

mediante hidratación y la administración de mesna, y se recomienda su administración por las mañanas.

Nitrosoureas (carmustina, estramustina, lomustina, estreptozocina)

Farmacocinética. La carmustina alcanza fácilmente el sistema nervioso central debido a que es una sustancia muy lipófila (tabla 56-1).

Otros efectos adversos. Fibrosis pulmonar, toxicidad renal y hepática.

Aplicaciones terapéuticas. Tumores cerebrales, enfermedad de Hodgkin, LNH, etc. La estreptozocina se utiliza también en el tratamiento del cáncer de páncreas.

TABLA 56-1. Principales características farmacocinéticas de los antineoplásicos

Fármaco	PP (%)	Vías de eliminación	Manejo seguro de excretas
Bleomicina	< 10	Renal (50-70%)	Orina: 3 días
Capecitabina	60	Renal (90%)	Orina: 2 días
Carboplatino	30	Renal (50-75% en 24 h)	Orina: 1-2 días
Carmustina	—	Hepática (metabolitos activos) y renal (30-80% de metabolitos en 24 h)	Orina: 4 días
Cisplatino	90	Renal	Orina: 7 días Heces: 4 días
Ciclofosfamida	12-14	Hepática y renal (metabolitos y > 20% de fármaco inalterado)	Orina: 3 días Heces: 5 días
Citarabina	13	Hepática y renal	Orina: 1 día
Dacarbazina	5	Hepática y renal (50% sin metabolizar y 50% metabolitos activos en orina)	Orina: 1 día
Docetaxel	90	Hepática, biliar y renal (< 10%)	Heces: 2 días
Doxorubicina	75	Hepática, biliar y < 15% renal	Orina: 6 días Heces: 7 días
Etopósido	95	Renal (20-45% inalterado) y biliar (6%) bajo metabolismo hepático	Orina: 4 días Heces: 7 días
5-fluorouracilo	8-12	Hepática (90%) y renal (10-15%)	Orina: 2 días
Irinotecán	30-68	Renal (11-20%)	Orina: 2 días
Metotrexato	60	Renal (> 90%)	Orina: 3 días Heces: 7 días (v.o.)
Mercaptopurina	30	Renal y hepática	Orina: 2-3 días
Paclitaxel	97,5	Hepática, biliar y renal (< 5% inalterado)	Orina: 3 días Heces: 3 días
Vincristina	48	Hepática y biliar (40% inalterado en heces)	Orina: 4 días Heces: 7 días

PP: proteínas plasmáticas; v.o.: vía oral.

Triazenos (*dacarbazina, temozolamida*)

Farmacocinética. Su metabolización hepática produce metabolitos activos (tabla 56-1).

Otros efectos adversos. Síndrome pseudogripal y mialgias.

Aplicaciones terapéuticas. Enfermedad de Hodgkin, melanoma maligno metastásico, etc. La temozolamida se utiliza en el tratamiento de glioma.

Cuidados de enfermería. La temozolamida se administrará por vía oral, en ayunas y con un vaso de agua. Las cápsulas deberán tragarse enteras (no abrir o masticar).

Otros: etilenoiminas (*tiotepa*) y alquil sulfonatos (*busulfán*)

Aplicaciones terapéuticas. La tiotepa se emplea en el cáncer vesical y trasplante hematopoyético en cáncer de mama, mientras que el busulfán por vía oral se emplea en la leucemia mieloide crónica y en régimen de acondicionamiento para trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Platinos (*cisplatino, carboplatino y oxaliplatino*)

Mecanismo de acción. Forman enlaces intracatenarios en el ADN inhibiendo la replicación y transcripción.

Efectos adversos. Náuseas, vómitos, neurotoxicidad, nefrotoxicidad (cisplatino > carboplatino > oxaliplatino), mielosupresión (carboplatino > cisplatino > oxaliplatino), ototoxicidad y reacciones de hipersensibilidad.

Aplicaciones terapéuticas. Tumor testicular, cáncer de ovario y de pulmón. El oxaliplatino, además, en el cáncer colorrectal.

Cuidados de enfermería. La nefrotoxicidad puede reducirse con hidratación que puede incluir manitol, cloruro potásico y sulfato de magnesio o administrando un diurético, como la furosemida. Para prevenir la neurotoxicidad se recomendará al paciente evitar cambios bruscos de temperatura y no tomar bebidas o alimentos muy fríos o calientes, así como lavarse con agua templada.

Antimetabolitos

Son fármacos que se incorporan al ADN y ARN dando lugar a cadenas defectuosas. El metotrexato se une a la enzima dihidrofolato-reductasa inhibiendo la síntesis de nucleótidos, y otros también bloquean la actividad de la enzima timidilato sintetasa, alterando la síntesis de ADN.

Antagonistas del ácido fólico (*metotrexato, raltitrexed, pemetrexed*)

Otros efectos adversos. Nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, neurotoxicidad y encefalopatía.

Aplicaciones terapéuticas. El metotrexato se administra en el cáncer de mama, LNH y linfoma cutáneo de células T (entre otras), además de usarse en la artritis reumatoide, psoriasis, lupus eritematoso y embarazo ectópico. El

raltitrexed, en el cáncer colorrectal y el pemetrexed en el cáncer no microcítico de pulmón y mesotelioma.

Cuidados de enfermería. La mielosupresión por metotrexato a altas dosis requiere tratamiento de rescate con ácido fólico. Los pacientes en tratamiento con pemetrexed deben recibir un suplemento de ácido fólico y vitamina B₁₂ para disminuir su toxicidad.

Análogos de la pirimidina (*fluorouracilo, capecitabina, citarabina, gemcitabina*)

Otros efectos adversos. Diarrea, mucositis y toxicidad cutánea (síndrome de mano-pie).

Aplicaciones terapéuticas. El fluorouracilo en el cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, de mama y ovario, y se administra además por vía tópica en queratosis neoplásicas. La capecitabina se administra por vía oral en el cáncer de mama y colorrectal; la citarabina en leucemias, LNH, linfoma de Burkitt (entre otras), y la gemcitabina en el cáncer de mama, páncreas y de ovario, así como en el cáncer no microcítico de pulmón.

Cuidados de enfermería. Los corticoides pueden prevenir el síndrome de la citarabina, que se manifiesta con fiebre, mialgia, dolor óseo, conjuntivitis, erupciones maculopapulares, etc. La citarabina se administra por vía intratecal utilizando como disolvente cloruro sódico al 0,9%, y la capecitabina debe tomarse con agua en los 30 min siguientes a una comida.

Análogos de purina (*mercaptopurina, tioguanina*)

Aplicaciones terapéuticas. Leucemias agudas y leucemia mieloide crónica (entre otras). Se administrará por vía oral.

Análogos de adenosina (*cladribina, fludarabina, pentostatina*)

Aplicaciones terapéuticas. Tricoleucemias, leucemia linfocítica crónica y linfomas.

Antibióticos antitumorales (*antraciclinas y otros*)

Mientras que la mitomicina se comporta como un alquilante tras experimentar una biotransformación intracelular, la bleomicina provoca el corte de las cadenas de ADN por formación de radicales libres, tras complejar iones ferrosos, y es uno de los anticancerosos menos mielosupresores del grupo. Las antraciclinas también provocan cortes en el ADN por un mecanismo complejo.

Antraciclinas (*daunorubicina, daunorubicina liposomal, doxorubicina, doxorubicina liposomal, epirubicina, idarubicina*)

Otros efectos adversos. Cardiotoxicidad (alteraciones en el electrocardiograma, arritmias o insuficiencia cardíaca).

ca congestiva). La incorporación al interior de los liposomas ha disminuido notablemente su toxicidad.

Aplicaciones terapéuticas. Linfoma de Hodgkin, LNH, leucemias agudas y crónicas, cáncer de mama, de pulmón, de ovario, de tiroides y sarcomas.

Otros antibióticos (amsacrina, bleomicina, mitomicina, mitoxantrona, actinomomicina-D)

Bleomicina

Otros efectos adversos. Fibrosis pulmonar, reacciones cutáneas, fiebre y escalofríos (entre otros).

Aplicaciones terapéuticas. Tumores testiculares, linfoma de Hodgkin, LNH y carcinoma epidermoide de pulmón, cabeza y cuello.

Cuidados de enfermería. Los corticoides y paracetamol pueden prevenir la aparición de fiebre, mientras que los fármacos antihistamínicos ayudan a disminuir los picores.

Mitomicina

Otros efectos adversos. Nefrotoxicidad, anorexia y diarrea.

Aplicaciones terapéuticas. Cáncer gastrointestinal, de mama, vesical y de pulmón.

Inhibidores de la topoisomerasa I o camptotecinas (irinotecán, topotecán)

Mecanismo de acción. Se unen al complejo ADN-topoisomerasa I impidiendo la reconstrucción de la hebra de ADN.

Otros efectos adversos. Con el irinotecán es frecuente la aparición de síndrome colinérgico y diarrea tardía.

Aplicaciones terapéuticas. El irinotecán en el cáncer colorrectal y el topotecán en el de ovario y microcítico de pulmón.

Cuidados de enfermería. El síndrome colinérgico puede evitarse administrando previamente un anticolinérgico como la atropina y las diarreas tardías se tratan con un antidiarreico como la loperamida.

Inhibidores de la topoisomerasa II o epipodofilotoxinas (etopósido, tenipósido)

Mecanismo de acción. Se unen al complejo ADN-topoisomerasa II produciendo roturas en las cadenas de ADN.

Otros efectos adversos. Hipotensión, diarrea, anorexia y reacciones de hipersensibilidad.

Aplicaciones terapéuticas. Cáncer testicular y microcítico de pulmón, así como en la leucemia monocítica aguda (entre otras).

Cuidados de enfermería. Para evitar la hipotensión se recomienda administrar en 30-60 min y no debe diluirse a una concentración mayor de 0,4 mg/ml para evitar riesgos de precipitación.

Enzimas (L-asparaginasa, pegaspargasa)

Mecanismo de acción. Disminuyen el aporte de L-asparagina a las células tumorales, inhibiendo la síntesis de proteínas, ARN y ADN.

Otro efectos adversos. Reacciones de hipersensibilidad (requieren pruebas intradérmicas previas), hipoalbuminemia, disminuye los factores de coagulación, náuseas y vómitos.

Aplicaciones terapéuticas. Leucemia aguda linfoblástica.

Otros (hidroxiurea, mitotano)

Son antineoplásicos de administración oral. La hidroxiurea está indicada en síndromes mieloproliferativos y el mitotano en el carcinoma adrenocortical.

Acción sobre la mitosis sin afectar al ADN

Alcaloides de la vinca (vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina)

Mecanismo de acción. Se unen a la tubulina impidiendo la formación del huso mitótico.

Otros efectos adversos. Neuropatía periférica y estreñimiento.

Aplicaciones terapéuticas. Leucemias, linfoma de Hodgkin, LNH y mieloma.

Taxanos (paclitaxel, docetaxel)

Mecanismo de acción. Forman estructuras microtubulares estables o no funcionantes bloqueando la mitosis.

Otros efectos adversos. Neurotoxicidad y reacciones de hipersensibilidad.

Aplicaciones terapéuticas. Cáncer de ovario, no microcítico de pulmón y cáncer de mama.

Sustancias hormonales

Antiestrógenos

Tamoxifeno y toremifeno. Bloquean la unión de estrógenos a los receptores específicos que se encuentran en algunas células cancerosas.

Megestrol acetato. Suprime la síntesis adrenal de esteroides y disminuye las concentraciones de estrógenos.

Fulvestrant. Se administra por vía intramuscular (1 vez al mes) y se emplea en el tratamiento del cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos.

Inhibidores de la aromatasa (aminoglutemida, anastrozol, exemestano, formestano, letrozol)

Inhiben la aromatasa, enzima responsable de la conversión de androstenodiona (precursor androgénico) a estrona (hormona estrogénica) en los tejidos periféricos.

Análogos de LH-RH o GnRH (buserelina, goserelina, leuprolide, triptorelina)

En una primera fase aumentan la secreción de gonadotropinas y el tratamiento continuado produce un estado refractario al posterior estímulo, generando un descenso muy pronunciado de las concentraciones de hormona estimulante de los folículos (FSH) y hormona luteinizante (LH) y como consecuencia, de la producción de testosterona en el hombre y de estrógenos en la mujer.

Antiandrógenos (flutamida, ciproterona)

Bloquean los receptores androgénicos y se emplean en el tratamiento del cáncer de próstata.

Glucocorticoides (prednisona, dexametasona, metilprednisolona)

Se utilizan como terapia coadyuvante, ya que modulan el metabolismo intermediario y poseen efecto antiinflamatorio.

Inmunoterapia

Interleucinas

La aldesleucina promueve la diferenciación y proliferación de linfocitos T citotóxicos, B, NK y timocitos, y se emplea en el carcinoma renal.

Interferones α y β

Presentan acción antiproliferativa, modulan la expresión de los antígenos tumorales, intensifican la función de células inmunológicas e inducen la diferenciación de la célula tumoral. Están indicados en tricoleucemia, linfomas y melanoma (entre otros).

Anticuerpos monoclonales (alemtuzumab, cetuximab, gemtuzumab, rituximab, trastuzumab)

Son fármacos mucho más selectivos que la quimioterapia convencional al actuar sobre determinados receptores o marcadores celulares. El bevacizumab actúa como antiangiogénico y el ibritumomab se asocia a ^{90}Y (radioisótopo) favoreciendo la formación de radicales libres y la muerte celular.

Efectos adversos. Reacciones de hipersensibilidad (algunos requieren como premedicación paracetamol y antihistamínico), fiebre, urticaria, cefaleas, hipotensión (habitualmente asociada a la rápida velocidad de infusión), náuseas, vómitos, diarreas, cardiotoxicidad y mielosupresión leve.

Aplicaciones terapéuticas. El alemtuzumab en leucemia linfocítica crónica, el cetuximab y el bevacizumab en el cáncer colorrectal, el gemtuzumab en leucemia mieloide aguda refractaria, el trastuzumab en el cáncer de mama y el rituximab e ibritumomab en LNH.

Vacuna BCG

Se emplea en el cáncer vesical por vía transuretral y actúa a nivel local amplificando la respuesta inmunitaria mediante la activación de macrófagos y el sistema reticuloendotelial.

Otros antineoplásicos

Bortezomib

Mecanismo de acción. Inhibidor reversible del proteosoma 26S (complejo proteico implicado en la degradación de proteínas ubiquitinadas y en la homeostasis celular) que se utiliza en el tratamiento del mieloma múltiple.

Efectos secundarios. Fatiga, anorexia, fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, diarrea y mielosupresión.

Imatinib, erlotinib y gefitinib

Mecanismo de acción. El imatinib es un inhibidor de las tirosinquinazas relacionadas con el oncogén bcr-abl del cromosoma Ph⁺ de la leucemia mieloide crónica, mientras que erlotinib y gefitinib son inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) tirosinquinasa. Todos son fármacos de administración oral.

Efectos adversos. Náuseas, vómitos, anorexia, hipertensión, reacciones dermatológicas (acné, prurito), conjuntivitis y mielosupresión.

Aplicaciones terapéuticas. Leucemia mieloide crónica y cáncer no microcítico de pulmón.

PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE CITOSTÁTICOS

Las características carcinogénicas, mutagénicas y teratogénicas de los citostáticos conllevan un riesgo inherente para el personal de enfermería, el paciente y el medio ambiente. Se requiere, por tanto, una especial precaución en su preparación. Para garantizar la seguridad se necesita básicamente un área aislada, una cabina de flujo laminar vertical de clase IIB, guantes, bata, mascarilla y gorro, también se dispondrá de filtros o agujas de venteo y jeringas luer-lock. Todo esto irá acompañado de estric-

tas condiciones de trabajo para mantener la asepsia durante la reconstitución y dilución.

La administración se deberá realizar bajo medidas de protección (guantes y bata) y los sistemas de infusión purgarse previamente con suero limpio, sin fármaco, para evitar salpicaduras y contaminación.

Las excretas de los pacientes tratados con citostáticos pueden contener restos de los mismos; por tanto, deberán manipularse con guantes y eliminadas con abundante agua y lejía, a través del inodoro.

TOXICIDAD DE LOS ANTINEOPLÁSICOS Y TERAPIA DE SOPORTE

La mayoría de los fármacos antineoplásicos no actúan de forma selectiva sobre las células tumorales, lo que explica su toxicidad en diferentes sistemas y órganos y requieren terapia de soporte para su prevención y tratamiento.

La toxicidad podemos dividirla en dos grandes grupos: toxicidad hematológica y no hematológica.

Toxicidad hematológica

Afecta a diferentes líneas celulares de la médula ósea o de la sangre periférica, e incluye básicamente leucopenia, neutropenia, linfopenia, plaquetopenia y anemia. El paciente oncohematológico es susceptible de presentar infecciones que pondrían en peligro su vida, por lo que es fundamental su prevención o tratamiento temprano con antibioterapia. El filgrastim y el pegfilgrastim son fármacos estimuladores de colonias de granulocitos que disminuyen el período de neutropenia o evitan su aparición. La anemia puede aparecer algunas semanas después de la administración de quimioterapia y puede tratarse o prevenirse con eritropoyetina y darbepoetina.

Toxicidad no hematológica

Afecta a diferentes sistemas, como se expone en el apartado de efectos adversos del punto 2 de este capítulo, y las náuseas y los vómitos son los principales problemas que requieren un tratamiento antiemético adecuado para su control. En la tabla 56-2 se recogen los fármacos antineo-

TABLA 56-2. Clasificación de los antineoplásicos según su capacidad emetógena

Nivel 5 (frecuencia de emesis > 90%)		
Carmustina > 250 mg/m ² Ciclofosfamida > 1.500 mg/m ² Cisplatino ≥ 50 mg/m ²	Dacarbazina ≥ 500 mg/m ² Estreptozocina Lomustina > 60 mg/m ²	Mecloretamina Pentostatina
Nivel 4 (frecuencia de emesis 60-90%)		
Actinomicina D > 1,5 mg/m ² Carboplatino Carmustina < 250 mg/m ² Cisplatino < 50 mg/m ²	Ciclofosfamida 750 mg/m ² -1.500 mg/m ² Citarabina ≥ 1.000 mg/m ² Doxorubicina > 60 mg/m ² Melfalán (i.v.)	Metotrexato ≥ 1.000 mg/m ² Mitoxantrona > 15 mg/m ² Procarbazona (v.o.)
Nivel 3 (frecuencia de emesis 30-60%)		
Aldesleukina Ciclofosfamida 750 mg/m ² Ciclofosfamida (v.o.) Dactinomicina ≤ 1,5 mg/m ²	Doxorubicina 20-60 mg/m ² Epirubicina ≤ 90 mg/m ² Idarubicina Ifosfamida	Irinotecán Metotrexato 250-1.000 mg/m ² Mitoxantrona ≤ 15 mg/m ²
Nivel 2 (frecuencia de emesis 10-30%)		
Asparraginasas Capecitabina (v.o.) Citarabina < 1.000 mg/m ² Docetaxel Doxorubicina < 20 mg/m ²	Etopósido 5-fluorouracilo < 1.000 mg/m ² Gemcitabina Metotrexato < 250 mg/m ²	Mitomicina Paclitaxel Tenipósido Tiotepa Topotecán
Nivel 1 (frecuencia de emesis <10%)		
Bleomicina Busulfán < 4 mg/kg/día (v.o.) Clorambucilo (v.o.) Cladribina	Fludarabina Hidroxiurea Melfalán (v.o.) Mercaptopurina	Metotrexato ≤ 50 mg/m ² Tioguanina (v.o.) Vinblastina Vincristina Vinorelbina

i.v.: vía intravenosa; v.o.: vía oral.

plásicos según su poder emetógeno. La elección del tratamiento antiemético dependerá del grupo al que pertenezca el antineoplásico, así como de la dosis administrada. Como antieméticos se emplean fármacos antiserotoninérgicos (ondansetrón, granisetron y tropisetron), metoclopramida, corticoides (dexametasona, metilprednisolona) y un antagonista de receptores de neurocinina 1/sustancia P como el aprepitant. Como tratamiento complementario pueden utilizarse las fenotiacinas (clorpromazina), butirofenonas (haloperidol) y benzodiacepinas (lorazepam).

EXTRAVASACIÓN DE CITOSTÁTICOS

En función de su efecto sobre el tejido subcutáneo se clasifican en: poco irritantes, irritantes (producen irritación local, quemazón o inflamación) y vesicantes (producen ulceración local y/o necrosis tisular) (tabla 56-3).

Para prevenir la extravasación se deben tomar las siguientes precauciones:

1. Utilizar una vía venosa central en pacientes politratados, con venas difíciles o más de seis ciclos, o perfusión continua durante más de 24 h.
2. Advertir al enfermo de que cualquier dolor o sensación de quemazón en la zona de inyección debe ser comunicado de inmediato a la enfermera.
3. Comprobar que la vía está en perfecto estado antes de administrar el citostático, administrando al menos 15 ml de suero fisiológico.
4. En caso de tener que administrar varios citostáticos, el vesicante se inyectará en último lugar. La vía deberá lavarse con 10-20 ml de suero fisiológico después de la administración de cada citostático y antes del siguiente.
5. Comprobar regularmente que no hay extravasación.
6. Lavar posteriormente el sistema y la vena con 10-20 ml de suero fisiológico.
7. En caso de duda consultar al médico o a la unidad de citostáticos (servicio de farmacia).

TABLA 56-3. Clasificación según toxicidad local en el lugar de administración

Poco irritantes		Irritantes		Vesicantes	
Asparraginasa	Gemcitabina	Carmustina	Mitoxantrone	Actinomicina D	Idarubicina
Bleomicina	Ifosfamida	Cladribina	Paclitaxel	Amsacrina	Mecloretamina
Carboplatino	Irinotecán	Dacarbazina	Tenipósido	Daunorubicina	Mitomicina ²
Cisplatino	Melfalán	Docetaxel	Tiotepa	Doxorubicina	Vinblastina
Ciclofosfamida	Metotrexato	Etopósido		Epirubicina	Vincristina
Citarabina	Pentostatina			Estramustina	Vindesina
Fludarabina	Raltitrexel			Estreptozocina	Vinorelbina
Fluorouracilo	Topotecán				

TABLA 56-4. Tratamiento para la extravasación de citostáticos

Citostático	Medidas específicas
Actinomicina D Amsacrina Daunorubicina Doxorubicina Eirubicina Idarubicina Mitomicina Mitoxantrone	Dimetilsulfoxido (DMSO) 95% tópico + frío — Administrar 1-2 ml de DMSO 95% vía tópica alrededor de la zona de extravasación, dejar secar al aire. Aplicar cada 6 h durante la primera semana y cada 12 h durante la segunda semana o hasta resolución — Aplicar frío durante 15-30 min cada 4-6 h durante 72 h
Cisplatino Dacarbazina Mecloretamina Melfalán	Tiosulfato sódico 1/6 M — Administrar 10 ml de tiosulfato sódico 1/6 M por el mismo catéter — Infiltraciones subcutáneas de 0,3 ml según la extensión de área afectada
Etopósido Tenipósido Vinblastina Vincristina Vindesina Vinorelbina	Hialuronidasa (100 tru/2 ml) + calor — Administrar 2 ml de hialuronidasa, en múltiples inyecciones subcutáneas (0,5 ml) alrededor del área (nunca encima de ésta), cada 12 h hasta un total de 3 administraciones — Aplicar compresas calientes durante 15-20 min

Si se produce una extravasación, seguir los pasos siguientes:

1. Detener inmediatamente la administración, sin retirar la aguja e inmovilizar la extremidad.
2. Extraer 3-5 ml de sangre para eliminar parte del fármaco extravasado.
3. Si se produce una ampolla subcutánea, extraer líquido con una jeringa y aguja de insulina.
4. Aplicar medidas generales (infiltrar 50-100 mg de hidrocortisona y/o aplicar pomada de hidrocortisona

al 1%) o el antídoto específico, según el citostático implicado (tabla 56-4).

5. Retirar la vía de administración y elevar durante 48 h la extremidad donde se ha producido la extravasación, a nivel superior al corazón, para mejorar el retorno venoso.
6. No aplicar nunca presión ni vendajes sobre la zona afectada.
7. Avisar al médico responsable y en casos graves a un cirujano plástico



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Los antineoplásicos consiguen la acción citotóxica por mecanismos muy diferentes: alterando el ADN, ARN y síntesis de proteínas, inhibiendo la mitosis, modulando la actividad hormonal, o actuando sobre el sistema inmunitario o receptores celulares específicos.
- Su principal inconveniente es la toxicidad dependiente de la dosis (mielosupresión, náuseas, vómitos, mucositis y alopecia).
- Requieren condiciones especiales de preparación y administración.
- La extravasación debe prevenirse o tratarse con rapidez si se produce, especialmente si son citostáticos vesicantes.
- Se recomienda la eliminación controlada de residuos y excretas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Chu E, DeVita VT. Physicians' Cancer Chemotherapy. Drug Manual 2004. Jones and Bartlett Publishers; 2004.
- Flórez J. Quimioterapia antineoplásica I. Bases fundamentales. Antimetabolitos, fijadores a la tubulina, inhibidores de topoisomerasas. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. Farmacología humana. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2004. p. 1039-57.
- Flórez J. Quimioterapia antineoplásica II. Agentes alquilantes. Antibióticos. Agentes varios. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. Farmacología humana. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2004. p. 1059-78.

- Fundación GEDEFO. Guía de Actualización en Terapia Oncológica. Febrero 2002. Disponible en: http://cancer.amgen.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/amgen/grupos_2002.farma?p_plana=1.
- Lindley C. Neoplastic disorders. En: Koda-Kimble MA, Young Lloyd Y, Kradjan Wayne A, et al., editores. Applied Therapeutics: The clinical use of the drugs. 8.ª ed. Baltimore, LWW; 2005.
- Medimecum. Guía Terapéutica Farmacológica. Adis; 2005.
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Medicamentos Citostáticos. 3.ª ed. Madrid: SEFH; 2003.
- Torres NVJ, Sanjuán MM, Cubells DJA. Fármacos Antineoplásicos y de Soporte en el Tratamiento del Cáncer. 1.ª ed. Valencia: IMF; 2001.



CASOS CLÍNICOS

- 147.** El paciente A.M.G., de 67 años, afecto de cáncer no microcítico de pulmón se le ha pautado el siguiente esquema de quimioterapia: carboplatino 350 mg/m² día 1 y paclitaxel 175 mg/m² día 1 cada 21 días. ¿Qué posibles efectos secundarios podrían presentarse?
- 148.** Durante la administración intravenosa de doxorubicina, perteneciente al esquema rituximab + CHOP (ciclofosfamida-doxorubicina-vincristina-prednisona) para linfoma no hodgkiniano, la paciente se queja de molestias en la zona de administración. Al revisar el catéter se aprecia enrojecimiento y calor en el lugar de punción. ¿Qué actitud se deberá tomar ante esta situación?
- 148.** A una paciente de 59 años se le diagnostica cáncer de colon metastásico. Se le prescribe el esquema FOFIRI: irinotecán (CPT-11) 180 mg/m² día 1, ácido folínico 200 mg/m² día 1, fluorouracilo 400 mg/m² en bolo día 1 seguido de fluorouracilo 3 g/m² en infusión continua de 46 h cada 15 días. ¿Qué precauciones deben contemplarse en la premedicación de este esquema?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

- 331. La cistitis hemorrágica es un efecto adverso producido por la ifosfamida. Para prevenir este efecto tóxico se requiere la coadministración de otro fármaco. Indique cuál:**
- Bicarbonato sódico 10%.
 - Manitol.
 - Mesna.
 - Ácido ascórbico.
 - Ácido fólico (leucovorín).
- 332. ¿Cuáles de los siguientes fármacos antineoplásicos actúan específicamente por inhibición de la fase mitótica del ciclo celular?**
- Paclitaxel y vincristina.
 - Vinblastina y ciclofosfamida.
 - Metotrexato y docetaxel.
 - Irinotecán y topotecán.
 - Etopósido y oxaliplatino.
- 333. Cuando se administra un ciclo de quimioterapia a un paciente es imprescindible tener en cuenta los siguientes aspectos, excepto:**
- Realizar un hemograma previo.
 - Administrar la premedicación para evitar sus efectos tóxicos.
 - Prevenir la extravasación si se administra por vía intravenosa.
 - Manipular las preparaciones de quimioterapia con guantes.
 - Utilizar siempre una vía periférica.
- 334. ¿Cuál de los siguientes fármacos antineoplásicos no se considera vesicante?**
- Actinomicina-D.
 - Doxorubicina.
 - Bleomicina.
 - Daunorubicina.
 - Vincristina.
- 335. Uno de los siguientes fármacos no presenta actividad antitumoral, señala cuál:**
- Interferón alfa.
 - Trastuzumab.
 - Fluorouracilo.
 - Claritromicina.
 - Tamoxifeno.
- 336. La nefrotoxicidad producida por algunos citostáticos puede prevenirse con una adecuada hidratación del paciente y controlarse mediante la determinación de las concentraciones de creatinina sérica. ¿Cuál de los citostáticos siguientes es altamente nefrotóxico?**
- Cisplatino.
 - Dacarbazina.
 - Vinorelbina.
 - Doxorubicina.
 - Irinotecán.

INMUNOSUPRESORES

J. Merino Alonso y G. Callejón Callejón

OBJETIVOS

- Conocer el mecanismo de acción de los inmunosupresores.
- Identificar sus principales aplicaciones terapéuticas.
- Reconocer sus efectos secundarios más frecuentes y limitantes.
- Describir las precauciones y condiciones específicas para su administración.
- Conocer los cuidados de enfermería para estos fármacos.

INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario está constituido por varios mecanismos de defensa: *a)* inmunidad innata o natural, de carácter inespecífico, donde participan las barreras naturales (piel, mucosidad, lisozima de lágrimas, etc.), fagocitos y células NK; *b)* inmunidad adaptativa o adquirida, de carácter específico y que consta de un componente humoral (anticuerpos y gammaglobulinas) y otro celular (linfocitos B y T). El sistema inmunitario se activa al reconocer como extrañas una serie de sustancias denominadas antígenos, desencadenándose una cascada de respuestas: proliferación y maduración de linfocitos, liberación de anticuerpos, activación de células fagocíticas y del complemento, procesos inflamatorios dirigidos a la destrucción del antígeno. Dos propiedades son fundamentales en este proceso: la memoria inmunológica (capacidad para recordar el primer contacto con el antígeno) y la especificidad (respuesta determinada al diferenciar un antígeno de otro).

Existen determinadas situaciones clínicas donde esta respuesta es desproporcionada y no favorece a la salud del paciente, como en las enfermedades autoinmunes, o bien se pretende evitar esta respuesta frente a un elemento extraño como en el trasplante de órganos, por lo que interesa suprimir la respuesta inmunitaria mediante fármacos inmunosupresores.

El sistema HLA, constituido por proteínas polimorfas, es característico de cada individuo y su función está relacionada con la presentación de los antígenos extraños al sistema inmunitario. Si estas proteínas son reconocidas como extrañas, activan una respuesta celular y humoral contra ese órgano pudiendo ocasionar el rechazo del órgano alogénico.

En las enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn y el lupus eritematoso sistémico, entre otras, el sistema HLA también está implicado. Aunque existe una predisposición genética en algunos individuos también parece que influyen factores ambientales. Se manifiestan por la aparición gradual de procesos inflamatorios desencadenados por la respuesta inmune del propio individuo.

INMUNOSUPRESORES

Son aquellos fármacos indicados en la prevención o tratamiento del rechazo en los trasplantes de órganos y de procesos patológicos autoinmunes.

En los trasplantes se utilizan los inmunosupresores como profilaxis del rechazo, en una primera fase (terapia de inducción) se administran dosis más elevadas de inmunosupresores para minimizar el riesgo de rechazo. Una vez el paciente se ha estabilizado, las dosis de inmunosupresores tienden a disminuir (terapia de mantenimiento) manteniendo el efecto inmunosupresor y evitando la aparición de efectos secundarios importantes. En ocasiones, cuando el tratamiento de profilaxis no es efectivo y se presenta un episodio de rechazo del órgano trasplantado, se requiere modificar el tratamiento inmunosupresor.

Para conseguir una mayor eficacia se suelen asociar dos o tres inmunosupresores, ya que se consigue un efecto sinérgico por sus diferentes mecanismos de acción. Si se emplean anticuerpos monoclonales pueden asociarse hasta cuatro fármacos.

Anticuerpos

Anticuerpos monoclonales

Son anticuerpos activos obtenidos por técnicas de ingeniería genética a partir de moléculas humanas o de ratón a partir de una clona de linfocitos B y que reconocen el mismo epitopo antigénico. Su mecanismo de acción se basa en reconocer y bloquear un mediador es-

pecífico que participa en la activación del sistema inmunitario.

Los principales anticuerpos monoclonales se recogen en la tabla 57-1, donde se especifican sus mecanismos de acción, indicaciones terapéuticas y principales efectos adversos. Son fármacos que requieren una estrecha monitorización y seguimiento del paciente. A continuación se señalan cuidados específicos de algunos de ellos.

Infliximab

Cuidados de enfermería. Reconstituir cada vial de 100 mg con 10 ml de agua para inyección y diluir posteriormente la dosis a administrar hasta un volumen de 250 ml (extraer primero de la bolsa o frasco de 250 ml de suero fisiológico al 0,9% el equivalente al volumen de infliximab). El tiempo de infusión debe ser de 2 h y a través de un filtro $\leq 1,2$ micras de baja afinidad proteica. Cada 30 min y hasta 1-2 h tras finalizar la infusión se debe vigilar la presión arterial del paciente, frecuencia cardíaca y el riesgo de reacción de hipersensibilidad.

Muromonab - CD3

Cuidados de enfermería. Administrar por vía intravenosa a concentración de 1 mg/ml, en menos de 1 min, y emplear filtros de 0,22 micras de baja afinidad proteica. La duración del tratamiento es de 7-14 días. No debe administrarse por vía intramuscular. Controlar estrechamente al paciente y disponer del equipo y medicación necesarios para tratar un posible edema pul-

TABLA 57-1. Anticuerpos monoclonales

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicación	Efectos adversos
Adalimumab	Bloquea el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)	Artritis reumatoide en casos graves o refractarios al tratamiento convencional	Dolor y reacción en lugar de inyección, cefalea, cuadro seudogripal, astenia, neoplasias secundarias e infecciones, hipercolesterolemia
Basiliximab	Bloquea la subunidad alfa del receptor de la IL-2 (antígeno CD25)	Profilaxis del rechazo agudo en trasplante junto a ciclosporina y corticoides	Dolor abdominal, vértigos, insomnio y reacciones de hipersensibilidad
Daclizumab	Bloquea la subunidad alfa del receptor de la IL-2 (antígeno CD25)	Profilaxis del rechazo agudo en trasplante junto a ciclosporina y corticoides	Dolor de cabeza, hipotensión o hipertensión, infección y reacciones de hipersensibilidad
Infliximab	Bloquea el factor de necrosis tumoral (TNF)	Enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, artritis psoriásica resistente a tratamiento convencional	Hipotensión, hipertensión, cefalea, náuseas, fiebre, escalofríos, mareos, prurito, urticaria, dolor torácico y disnea
Muromonab	Se une a la subunidad CD3 de linfocitos T inactivándolos	Tratamiento del rechazo agudo de trasplante	Vértigo, cefaleas, fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos, disnea, edema pulmonar, taquicardia y reacciones de hipersensibilidad

IL: interleucina.

monar o una reacción anafiláctica especialmente en las primeras dosis. Se recomienda la administración previa de corticoides para prevenir una posible reacción anafiláctica. Si aparece distrés respiratorio administrar adrenalina.

El alemtuzumab es otro anticuerpo monoclonal que se encuentra en estudio para la prevención del rechazo de órganos.

Anticuerpos policlonales (globulinas antilinfocíticas y antitimocíticas)

Mecanismo de acción. Es complejo al generarse anticuerpos contra una gran variedad de estructuras celulares de los que sólo una minoría son específicos de linfocitos T. Su principal problema es la falta de especificidad.

Efectos adversos. Náuseas, vómitos, taquicardia, hipertensión o hipotensión, trombocitopenia, leucopenia, anemia y síndrome seudogripal que se resuelve generalmente disminuyendo la velocidad de infusión, así como flebitis que puede disminuir si la infusión se hace más lenta y/o en mayor volumen de diluyente.

Aplicaciones terapéuticas. Profilaxis y tratamiento de rechazo de trasplante de órganos sólidos o de progenitores hematopoyéticos, tratamiento de inmunodeficiencias primarias y secundarias, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) y profilaxis de infecciones.

Fármacos que se unen a inmunofilinas

Las inmunofilinas son moléculas del citoplasma celular, implicadas en procesos de crecimiento celular de linfocitos T. Se pueden distinguir dos grupos, los inhibidores de la calcineurina y los inhibidores de la mTOR.

Inhibidores de la calcineurina

La calcineurina interviene en la síntesis de varias linfoquinas, como la interleucina 2, que desempeña un papel fundamental en la proliferación y activación de los linfocitos T.

Ciclosporina

Mecanismo de acción. Se une a la inmunofilina llamada ciclofilina inhibiendo la actividad de la calcineurina y por tanto a los linfocitos T.

Farmacocinética. Se presenta en cápsulas de gelatina blanda y solución en forma de microemulsión lo que mejora la absorción y las concentraciones sanguíneas alcanzadas. Las concentraciones plasmáticas de ciclosporina y, por tanto, la dosis a administrar depende del órgano trasplantado. Debido a la gran variabilidad interindividual y a su estrecho margen terapéutico es necesario el control de las concentraciones sanguíneas (tabla 57-2). Presenta metabolismo hepático. La eliminación en pacientes pediátricos es más rápida que en adultos.

Efectos adversos. Hipertensión, nefrotoxicidad, hirsutismo, temblor, disfunción hepática, dolor de cabeza, sensación de quemazón en manos y pies, náuseas y vómitos, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia e hiperplasia gingival.

Interacciones farmacológicas. Al metabolizarse a través del citocromo P-450 (CYP3A4) interacciona con numerosos medicamentos. Disminuyen sus concentraciones los siguientes fármacos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina e isoniazida; mientras que los aumentan la azitromicina, la claritromicina, el diltiazem, el flucanazol, el ketoconazol, la nicardipina, el verapamilo y el jugo de pomelo. Aumentan su nefrotoxicidad los fármacos aminoglucósidos, la anfotericina B y el aciclovir.

Aplicaciones terapéuticas. Trasplantes de órganos sólidos y médula ósea, en general asociada a otros inmunodepresores. Enfermedades autoinmunes: psoriasis, enfermedad de Crohn, dermatitis atópica, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

Cuidados de enfermería. En la administración oral hay que diluir la solución en vaso de vidrio, con leche o zumo de frutas (excepto pomelo), mientras que en su administración parenteral (perfusión intermitente) debe diluirse en la proporción de 50 mg en 20-100 ml de suero fisiológico o glucosado al 5%, en envases de vi-

TABLA 57-2. Principales características farmacocinéticas de los inmunosupresores

Fármaco	BO (%)	Metabolismo hepático	Concentraciones en sangre
Ciclosporina	20-60	CYP3A4 99%	C ₀ : 75-400 ng/ml; C ₂ : 0,6-1,5 µg/ml
Everolimus	16	CYP3A4 > 90%	C ₀ : 3-15 ng/ml
Micofenolato	> 90	Glucuronidación	C ₀ : 1-3,5 µg/ml (en suero o plasma)
Sirolimus	10-20	CYP3A4 > 90%	C ₀ : 2-20 ng/ml
Tacrolimus	20-25	CYP3A4 99%	C ₀ : 5-15 ng/ml

BO: biodisponibilidad; C₀: concentración valle; C₂: concentración a las 2 h de la administración.

drio o polietileno, siendo su estabilidad de 24 h a temperatura ambiente en suero glucosado al 5% o 12 h en suero fisiológico. Controlar la función renal y hepática, y realizar determinaciones periódicas de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina, así como controlar la presión arterial y las concentraciones séricas de ácido úrico, potasio y magnesio.

Tacrolimus

Mecanismo de acción. Su mecanismo de acción es similar al de la ciclosporina pero se une a otra inmunofilina, la FK-PB.

Farmacocinética. Su absorción tras la administración oral es variable, alcanzando la concentración máxima en sangre en 1-3 h (tabla 57-2). Tiene metabolismo hepático por la enzima del citocromo P-450 pudiendo interactuar con numerosos medicamentos, como ocurre con la ciclosporina. Presenta una gran variabilidad interindividual, lo que hace necesaria su monitorización.

Efectos adversos. Hipertensión, edema periférico, dolor de cabeza, insomnio, fiebre, prurito, diarrea, náuseas, hiperglucemia, hipomagnesemia, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad y neurotoxicidad.

Aplicaciones terapéuticas. Trasplantes de órganos sólidos (renal, cardíaco, pulmón hepático) y enfermedades autoinmunes (psoriasis, uveítis).

Cuidados de enfermería. Administrar en perfusión continua, diluido en suero glucosado al 5% o en suero fisiológico, en envases de vidrio o polietileno (evitar PVC). Para su administración oral las cápsulas deben ingerirse con mucha agua, al menos 1 h antes de las comidas o 2-3 h después.

Inhibidores de la mTOR

Sirolimus (rapamicina) y everolimus

Mecanismo de acción. Igual que el tacrolimus, se unen a la inmunofilina FK-PB, pero este complejo se une a la mTOR (*mammalian target of rapamycin*) en lugar de la calcineurina. Se bloquea la proliferación de linfocitos T y se inhibe la producción de anticuerpos por los linfocitos B promovido por interleucinas.

Farmacocinética. Se expone en la tabla 57-2.

Efectos adversos. Hiperlipidemia, anemia, leucocitopenia, trombocitopenia, diarrea, temblor y disnea.

Aplicaciones terapéuticas. Trasplantes de órganos sólidos asociado a ciclosporina y esteroides.

Cuidados de enfermería. El sirolimus debe administrarse 4 h después de la ciclosporina y siempre igual (con o sin alimentos). Los comprimidos y la solución no son bioequivalentes, por lo que requiere monitorizar en caso de cambio. Controlar la función hepática y renal.

Glucocorticoides

Mecanismo de acción. Inhiben la producción de interleucina 1 por los macrófagos y la interleucina 2 por los linfocitos T activados. Además del efecto inmunosupresor tienen un potente efecto antiinflamatorio.

Farmacocinética. Se suele usar prednisona por vía oral o metilprednisolona por vía intravenosa.

Efectos adversos. Se pueden distinguir: a) agudos: alteraciones del estado de humor, como euforia y depresión, generalmente con dosis altas e hipertensión arterial, y b) crónicos: linfopenia, eosinopenia, síndrome de Cushing, hiperglucemia, glucosuria, osteoporosis, hirsutismo, glaucoma, acné, aumento de peso, sudoración, hinchazón de cara y abdomen, y retraso en la cicatrización de heridas.

Medicamentos que interfieren con la división celular

Citostáticos

Azatioprina

Mecanismo de acción. Antagoniza el metabolismo de las purinas e inhibe la síntesis de ADN, ARN y proteínas, pudiendo también interferir en el metabolismo celular e inhibir la mitosis.

Farmacocinética. Es un profármaco que se metaboliza a 6-mercaptopurina, responsable de la actividad citotóxica.

Efectos adversos. Fiebre, náuseas, vómitos, mielotoxicidad y hepatotoxicidad.

Interacciones farmacológicas. El alopurinol aumenta su toxicidad, por lo que deberá reducirse la dosis.

Aplicaciones terapéuticas. Trasplantes, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y lupus eritematoso.

Cuidados de enfermería. Los comprimidos de azatioprina deben administrarse conjuntamente con alimentos. La administración intravenosa debe ser lenta (> 5 min) en una concentración no superior a 10 mg/ml o diluida en suero fisiológico o suero glucosado al 5% y administrar en 15-60 min. Deben realizarse recuentos hematológicos frecuentes.

Ciclofosfamida

Mecanismo de acción. Reduce las respuestas de anticuerpos y, en cambio, incrementa las respuestas inmunes mediadas por células. Se emplea como alternativa a la azatioprina, cuando ésta produce hepatotoxicidad o en caso de resistencia.

Aplicaciones terapéuticas. Evitar la reacción de injerto contra huésped y como profilaxis del rechazo en trasplante de médula ósea y enfermedades autoinmunes

(artritis reumatoide, lupus eritematoso, síndrome nefrótico).

Cuidados de enfermería. Puede producir cistitis hemorrágica debida a la formación de acroleína (metabolito) que puede evitarse mediante hidratación y administración de mesna (v. cap. 56). Se recomienda su administración por las mañanas.

Metotrexato

Aplicaciones terapéuticas. Enfermedades de origen autoinmune.

Cuidados de enfermería. Existen especialidades farmacéuticas en jeringas precargadas, lo que evitaría el riesgo de manipulación.

Micofenolato mofetilo

Mecanismo de acción. Inhibe la síntesis de purina de los linfocitos y la proliferación de linfocitos T y B activados.

Farmacocinética (tabla 57-2). Profármaco que se metaboliza a ácido micofenólico.

Efectos adversos. Alteraciones gastrointestinales (dispepsia, náuseas, vómitos, estreñimiento), mielod depresión, dolor, fiebre, insomnio, hipertensión e hiperglucemia.

Interacciones farmacológicas. No administrar junto con antiácidos o colestiramina. Los salicilatos a altas dosis incrementan la fracción libre de ácido micofenólico.

Aplicaciones terapéuticas. Prevenir el rechazo agudo de trasplante renal, combinado con ciclosporina y corticoides, tratamiento del rechazo agudo de trasplante renal refractario a corticoides y/o muromonab-CD3, trasplante hepático y cardíaco, artritis reumatoide y psoriasis.

Cuidados de enfermería. Administrar los comprimidos enteros y con el estómago vacío (separado al menos 2 h de los alimentos). Las infusiones de micofenolato se administrarán en 2 h y diluido en suero glucosado al 5%.

Nuevos inmunosupresores

Anakinra

Mecanismo de acción. Es un antagonista de receptores de la interleucina 1.

Efectos adversos. Dolor y reacción en el lugar de punción, cefaleas, cuadro seudogripal, infecciones y neutropenia (suspender si $< 1.500/\text{mm}^3$).

Aplicaciones terapéuticas. Se administra por vía subcutánea combinado con metotrexato en pacientes con artritis reumatoide.

Cuidados de enfermería. Las molestias en la zona de punción pueden durar 14-28 días, recomendándose rotar el lugar de punción.

Etanercept

Mecanismo de acción. Bloquea el factor de necrosis tumoral (TNF), citocina (interviene en la activación de las células endoteliales encargadas de reclutar linfocitos T y B), y macrófagos del tejido inflamado.

Efectos adversos. Reacción en el lugar de punción, cefaleas, rinitis e infecciones.

Aplicaciones terapéuticas. Se administra por vía subcutánea en aquellos pacientes donde la enfermedad no responde a metotrexato.

Leflunomida

Mecanismo de acción. Inhibe la síntesis de pirimidinas e interfiere en la activación de los linfocitos T.

Efectos adversos. Diarrea, náuseas, dolor abdominal, aftas orales, alopecia reversible, reacciones cutáneas e hipertensión.

Aplicaciones terapéuticas. Antirreumático de acción lenta, por vía oral.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Algunos inmunosupresores requieren monitorización de sus concentraciones sanguíneas debido a la variabilidad interindividual y a un estrecho margen terapéutico.
- Requieren el ajuste de dosis. Infradosificar implica el riesgo de rechazo del órgano trasplantado y sobredosificar, potenciar la aparición de efectos adversos.
- La combinación de inmunosupresores ha mejorado considerablemente la supervivencia y viabilidad de los trasplantes. Existen numerosas combinaciones posibles según el órgano trasplantado y situación clínica del paciente, así como la propia evolución del trasplante.

- Son tratamientos de larga duración donde es muy importante asegurar el cumplimiento terapéutico tanto en los trasplantes como en las enfermedades autoinmunes.
- El paciente con inmunosupresores presenta un mayor riesgo de infecciones. Es tan importante su prevención como iniciar un tratamiento temprano si se produce.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bóveda JL, Font I, Monte E. Bases para la atención farmacéutica al paciente trasplantado. Madrid: EDIPHARMA; 2006.
- De Cos M, Merino J. Fármacos inmunodepresores e inmunoestimuladores. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. Farmacología humana. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2004. p. 409-31.
- Gallastegui C, Bernárdez B, Regueira A, Dávila C, Leboeiro B. Inmunología. En: Fundación Española de Farmacia Hospitalaria. Farmacia Hospitalaria. 3.ª ed. Barcelona: SCM, S.L. Doyma; 2002. p. 1077-106.
- Johnson H, Heim-Duthoy K. Renal Transplantation. En: Dipiro J, Talbert R, Yee G, et al. Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach. 5.ª ed. McGraw-Hill; 2002. p. 843-66.
- Medimecum. Guía de Terapia Farmacológica. Adis; 2005.
- Schuna A. Rheumatoid Arthritis. En: Dipiro J, Talbert R, Yee G, et al., editores. Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach. 5.ª ed. McGraw-Hill; 2002. p. 1623-37.
- Taber D, Dupuis R. Solid Organ Transplantation. En: Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, Guglielmo BJ, Aldredge BK, editores. Applied Therapeutics: The Clinical Use of the Drugs. 8.ª ed. Baltimore, LWW; 2005.



CASOS CLÍNICOS

- 150.** Al paciente M.T.V., de 35 años que ha permanecido varios años en un programa de hemodiálisis por insuficiencia renal crónica se le realiza un trasplante renal. Se le prescribe tratamiento inmunosupresor con metilprednisolona, ciclosporina y azatioprina, pero al cabo de unos días presenta fiebre por la que se le pauta tobramicina y fluconazol. ¿Qué tipo de precauciones se deberían tener en cuenta?
- 151.** La paciente G.G.T. ha recibido un alotrasplante hepático. Ingresada en planta, la paciente tiene pautado 175 mg de ciclosporina en desayuno y cena, pero debido a la aparición de complicaciones se retira la medicación por vía oral y se le prescribe toda por vía parenteral. ¿Qué consideraciones habrá que tomar para la administración de ciclosporina por esta vía?
- 152.** Una paciente afectada de artritis reumatoide que ha sido tratada con corticoides y metotrexato presenta agudización de la sintomatología y aumento de la frecuentación. Se decide instaurar un nuevo tratamiento con el anticuerpo monoclonal infliximab. Señala las precauciones en su administración.



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

- 337.** La aparición de dolor de cabeza, hipotensión o hipertensión, infección o reacciones de hipersensibilidad son efectos adversos característicos en el tratamiento con:
- Metilprednisolona.
 - Micofenolato.
 - Azatioprina.
 - Daclizumab.
 - Etanercept.
- 338.** ¿Cuál de los siguientes fármacos presenta como principal mecanismo de acción el bloqueo de factor de necrosis tumoral?
- Leflunomida.
 - Tacrolimus.
 - Metotrexato.
 - Sirolimus.
 - Adalimumab.

- 339. Los corticoides son inmunosupresores muy utilizados en la prevención del rechazo de órganos. Todos los efectos secundarios excepto uno cabría esperar que se presentarán a medio plazo. Señala cuál:**
- a) Linfopenia.
 - b) Candidiasis.
 - c) Osteoporosis.
 - d) Hirsutismo.
 - e) Reacciones de hipersensibilidad.
- 340. Si tras el tratamiento con varios inmunosupresores para prevenir el rechazo de un trasplante de hígado la evolución del paciente indica que existe rechazo agudo del órgano trasplantado, ¿cuál será el tratamiento de elección?:**
- a) Ciclosporina.
 - b) Muromonab-CD3.
 - c) Micofenolato de mofetilo.
 - d) Azatioprina.
 - e) Daclizumab.
- 341. Numerosos fármacos interaccionan con la ciclosporina aumentando sus concentraciones en sangre, con el consiguiente riesgo de toxicidad, ¿cuál de los siguientes los disminuye?:**
- a) Claritromicina.
 - b) Rifampicina.
 - c) Ketoconazol.
 - d) Diltiazem.
 - e) Fluconazol.
- 342. Uno de los siguientes inmunosupresores no se emplea habitualmente en el tratamiento de la artritis reumatoide, indica cuál:**
- a) Ciclofosfamida.
 - b) Etanercept.
 - c) Ciclosporina.
 - d) Basiliximab.
 - e) Metotrexato.

PECULIARIDADES TERAPÉUTICAS EN LA EMBARAZADA

M.C. Hernández Pérez y N.M. Díaz Gómez

OBJETIVOS

- Establecer la clasificación de los fármacos según los posibles efectos adversos sobre el embrión y/o el feto para conocer los que se deben evitar durante el embarazo.
- Conocer los cambios fisiológicos que se originan durante el embarazo en relación con la absorción y metabolismo de los medicamentos a través de la placenta y del organismo materno.
- Valorar la relación entre riesgo y beneficio de las sustancias que se administran durante el período de gestación.
- Identificar los períodos críticos de susceptibilidad a agentes teratógenos.
- Conocer los factores que determinan el paso de sustancias a través de la placenta.

INTRODUCCIÓN

Por teratógeno se entiende cualquier sustancia, agente o factores ambientales que pueden interferir en el desarrollo prenatal normal, provocando anomalías morfológicas o funcionales en el embrión y/o el feto que ha estado en contacto con ellos.

Los residuos químicos, el alcohol, el tabaco, la cafeína, las radiaciones y los fármacos son factores a los que las personas están expuestas en la vida cotidiana. Muchos de ellos deberían evitarse teniendo en cuenta el número de mujeres que quedan embarazadas sin saberlo, ya que se desconoce el riesgo potencial asociado a su uso durante el embarazo.

La mayoría de las mujeres son conscientes de que la utilización de fármacos durante el embarazo puede producir efectos adversos, pero a pesar de ello son muchas (95%) las que los usan, automedicándose; el consumo de sustancias no prescritas está muy difundido entre la población, incluso las dosis que se consumen superan las dosis terapéuticas que indicaría el médico.

En un estudio multicéntrico realizado en España sobre fármacos utilizados durante la gestación, se comprobó que sólo el 7% de las gestantes no había tomado medicación a lo largo del embarazo y que un 45% había consumido una media de tres o más fármacos.

La relación entre riesgo y beneficio debe justificar el uso de un fármaco y siempre debe administrarse a la dosis mínima eficaz, puesto que los efectos a largo plazo de la exposición a fármacos en la gestación pueden no llegar a conocerse en muchos años.

EPIDEMIOLOGÍA

Los defectos morfológicos en los seres humanos pueden tener etiología genética, ambiental o ser de causa desconocida. La exposición a fármacos es la causante de sólo un 2-3% de estas anomalías.

Cuando se administra un fármaco a una gestante, que produzca una malformación congénita dependerá de varios factores, como los que se detallan a continuación.

Momento del embarazo en que se administra el fármaco

En las fases iniciales de gastrulación (hasta la tercera semana posmenstrual) existe una gran vulnerabilidad, la exposición a un agente teratógeno tiene un efecto del tipo «todo o nada», puede producir la muerte del embrión o bien su desarrollo sin malformaciones. En la fase de segmentación, la toxicidad del fármaco también puede matar al blastocisto. Es durante el período de organogénesis (semanas 5 a 10), cuando los agentes teratógenos pueden producir distintas malformaciones, dependiendo de la cronología y la afinidad del fármaco por los órganos o tejidos que en ese momento se están desarrollando. Después de las 12 semanas hasta el final de la gestación, el riesgo no es de malformaciones morfológicas sino de afectación funcional de los órganos en desarrollo incluyendo el aparato genital (gónadas) y el sistema nervioso central (fig. 58-1).

Dosis y duración del tratamiento

El riesgo de malformaciones se va incrementando cuanto mayores son la dosis y el tiempo de administración del fármaco tóxico.

Propiedades farmacológicas

Los fármacos que se administran a las gestantes pueden tener un efecto teratógeno, por acción directa sobre las células embrionarias, o por acción indirecta, actuando sobre la madre o la placenta.

Los factores que influyen en el paso de sustancias a través de la placenta son:

Liposolubilidad. Los fármacos liposolubles atraviesan más rápidamente la barrera placentaria que los hidrosolubles.

Ionización. Los fármacos no ionizados son de muy fácil difusión a través de la membrana placentaria.

Peso molecular. Las moléculas cuyo peso molecular es > 1.000 D no atraviesan la placenta; sin embargo, las sustancias cuyo peso molecular es < 100 D tienen una transferencia rápida.

Unión a proteínas. Cuando los fármacos están unidos a las proteínas del plasma no pasan la barrera placentaria, mientras que las sustancias libres sí lo hacen.

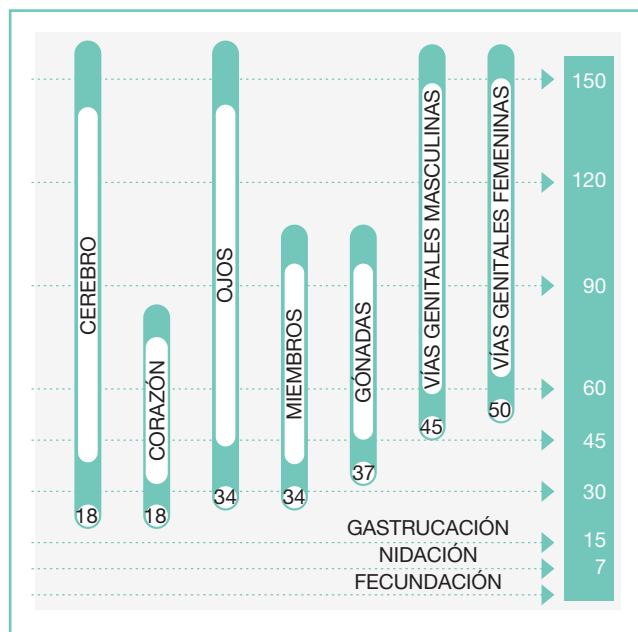
Metabolismo placentario. La placenta realiza las funciones metabólicas de oxidación, reducción, hidrólisis y conjugación, de manera que muchas sustancias pueden sufrir cambios a nivel del tejido placentario, por este motivo la placenta podría convertir un fármaco inactivo en metabolitos activos, o bien un fármaco tóxico podría perder su toxicidad por la biotransformación placentaria.

Edad gestacional. A más semanas de gestación, menor grosor de la membrana que separa la circulación materna de la fetal; esto hace que la capacidad de difusión aumente. Por tanto, el paso de una sustancia y la velocidad de paso no es la misma al principio que al final del embarazo.

Susceptibilidad fetal

Para que aparezca una malformación es necesario que se combine el factor exógeno (fármaco) con un factor genético. Algunos fetos están predispuestos a presentar determinadas malformaciones debido a su configuración genética; estos fetos serían especialmente susceptibles a los teratógenos.

FIGURA 58-1. Períodos críticos evolutivos del embrión y el feto.



Estado de salud de la madre

En el organismo materno durante el embarazo se originan una serie de modificaciones que influyen sobre la farmacodinamia. Cabe destacar, en el aparato digestivo, una alteración en la absorción y motilidad gastrointestinal, disminución de la excreción biliar y de la inducción enzimático-hepática. En el aparato circulatorio hay un aumento del volumen sanguíneo en un 25-45%, que se explica debido al incremento de la red vascular del útero gravídico, la creación de la circulación placentaria-fetal y los cambios hormonales. En el sistema renal, aumenta el filtrado glomerular y la excreción. Todo esto implica que, en la mujer gestante, hay que incrementar o duplicar la dosis farmacológica.

La vulnerabilidad fetal puede depender también de la capacidad materna para metabolizar un agente teratógeno y de la velocidad de la transferencia placentaria.

Interacción con factores ambientales

Aunque se conocen pocos agentes que causen graves malformaciones a un gran número de individuos expues-

tos, existen probablemente cientos de teratógenos en potencia, siempre que se den las circunstancias adecuadas. Además, determinadas sustancias combinadas con otras pueden producir malformaciones, aunque ninguna de ellas por separado sea teratógena.

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS

La Food and Drug Administration (FDA) clasifica los fármacos según sus riesgos durante el embarazo en cinco categorías:

1. Categoría A: «Sin riesgos». Se incluyen en esta categoría aquellos fármacos en los que los estudios realizados en mujeres no demuestran riesgo fetal en el primer trimestre y no hay pruebas de riesgo en los trimestres posteriores. La posibilidad de afectación del feto es remota. Menos del 1% de los medicamentos se encuentran en esta categoría.
2. Categoría B: «No existen estudios en la especie humana». Se incluyen dentro de este apartado los fármacos cuyos estudios se han llevado a cabo en animales y los resultados no comportan riesgo para el feto, pero no se dispone de estudios controlados en mujeres gestantes.
3. Categoría C: «No descarta riesgo». Son aquellos fármacos que no producen malformaciones orgánicas, pero pueden ocasionar alteraciones funcionales en el feto o el neonato. Sólo deben emplearse cuando los beneficios potenciales justifiquen su uso a pesar de los riesgos que tenga para el feto.
4. Categoría D: «Existen pruebas de riesgo». Hay evidencia positiva de riesgo para el feto, pero el beneficio de uso del fármaco en la mujer embarazada puede ser aceptable a pesar del riesgo. Se incluyen su uso en enfermedades que ponen en peligro la vida de la gestante o para tratamientos de enfermedades graves en que no se pueden administrar medicamentos más seguros o en que éstos son ineficaces.
5. Categoría X: «Contraindicados». Están totalmente contraindicados en la gestación, ya que todos los estudios realizados en animales y humanos indican un riesgo elevado de malformaciones embrionarias y/o fetales, por lo que incluso no se deben administrar ni siquiera durante la edad fértil de la mujer. El riesgo supera cualquier posible beneficio (tabla 58-1).

En España existe un servicio de consulta sobre sustancias teratógenas, la Organización de los Servicios de Información de Teratógenos (SITTE), que depende de la Dirección General de Farmacia, donde se realiza la valoración del riesgo teratógeno de forma individualizada. Además, se puede consultar la página web de la SITTE: <http://orpheus.ucsd.edu/ctis>. Es aconsejable su utilización, puesto que esto contribuye a ampliar la información de que disponen.

FÁRMACOS MÁS USADOS EN EL EMBARAZO

Los fármacos más usados en el embarazo son los siguientes:

Analgésicos

Ácido acetilsalicílico (categoría D). Es el fármaco más usado durante el embarazo a pesar de que puede producir efectos nocivos, tales como anemia, embarazos y partos prolongados, partos distócicos y alteraciones en la hemostasia materna incrementando el riesgo de hemorragias. Su uso al final de la gestación también altera la coagulación en el recién nacido, al disminuir la agregación plaquetaria y la actividad del factor XII. A altas dosis, también puede producir retraso del crecimiento intrauterino y aumenta la mortalidad perinatal. El riesgo de efectos adversos es mayor si la gestación está a término (a más semanas, más riesgo).

Paracetamol (categoría B). No modifica el tiempo de hemorragia y no es tóxico para el neonato. Al principio del embarazo, administrado a dosis altas puede producir lesiones hepáticas fetales; sin embargo, cuando se usa al final de la gestación no produce alteraciones funcionales en el feto. Si fuera necesario usar un analgésico o anti-pirético durante el embarazo, es el más aconsejable.

Antibióticos

Penicilinas (categoría C). Las penicilinas y sus derivados son inocuas durante el embarazo para gestantes no alérgicas.

TABLA 58-1. Fármacos de uso poco frecuente contraindicados en el embarazo.

Fármaco	Categoría	
Anticonvulsivantes	Fenitoína	D
	Trimetadiona	D
	Ácido valproico	D
Antineoplásicos	Aminopterina	X
	Metotrexato	X
	Busulfan	D
	Ciclofosfamida	D
Retinoides	Isotretinoina	X
	Etretinatato	X
Otros	Litio	D
	Penicilamina	X
	Talidomida	X
	Yodo 131	X
	Quinina	X

D: existen pruebas de riesgo; X: totalmente contraindicado.

gicas. Estos compuestos se encuentran entre los antibióticos disponibles menos tóxicos y más eficaces frente a cocos y bacilos grampositivos y algunos gramnegativos. Son estos fármacos los que deberían ser empleados como primera opción en el caso de precisarse tratamiento antibiótico en el primer trimestre.

Aminoglucósidos. Gentamicina (categoría C), neomicina (categoría C), estreptomina (categoría D), tobramicina (categoría D), kanamicina (categoría D). No son aconsejables en la mujer gestante, puesto que atraviesan la barrera placentaria y pueden producir lesiones en el VIII par craneal, que puede ocasionar sordera.

Cefalosporinas (categoría B). Aunque atraviesan la placenta, no tienen efectos teratógenos. Se trata de antibióticos de amplio espectro que se utilizan por su escaso potencial de toxicidad y por su eficacia clínica en las infecciones causadas por estreptococos.

Tetraciclinas (categoría X). Atraviesan fácilmente la placenta y se fijan por quelación del calcio a los huesos en desarrollo y a las estructuras dentales. Esto produce una decoloración marrón de los dientes, hipoplasia del esmalte e inhibición del crecimiento óseo. Debido a estos efectos y al riesgo de que condicionen malformaciones fetales menores y hepatotoxicidad materna están contraindicados durante la gestación.

Anticoagulantes

Dicumarínicos (categoría D). Estas sustancias pasan a través de la placenta y circulan en el feto unidas a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, inactivándose. Las concentraciones más bajas de albúmina en el período fetal explican que los efectos sobre el feto son más intensos que en la madre, pudiendo producir hemorragias fetales masivas con muerte intraútero. Su uso durante el primer y tercer trimestre no está indicado por sus posibles efectos teratógenos y hemorrágicos.

Heparina (categoría C). Dado que este fármaco no atraviesa la placenta, ya que se trata de una molécula de gran tamaño, carece de efectos adversos sobre el feto y debería ser el tratamiento de elección en aquellas gestantes que precisen anticoagulación durante el embarazo. El problema de su administración es la tendencia a aparecer hemorragias espontáneas en la gestante cuando se utiliza a dosis altas, que es reversible con la administración de sulfato de protamina. Cuando se usa de forma prolongada a dosis profilácticas en casos de sospecha de embolia pulmonar, trombosis venosa profunda o pacientes con cardiopatías operadas, puede producir efectos secundarios, como plaquetopenias y osteoporosis en estas gestantes.

Antidiabéticos

Los antigluceciantes orales, tolbutamida (categoría C) y glibenclamida (categoría C) no deben utilizarse du-

rante la gestación, pues incrementan el riesgo de anomalías congénitas.

Las insulinas (categoría A) son el tratamiento de elección para diabéticas gestantes con los adecuados controles.

Antieméticos: ciclicina (categoría A), doxilamina (categoría B)

La ciclicina y la doxilamina son dos antieméticos que se usan con frecuencia por su eficacia contra las náuseas y vómitos en el primer trimestre. Los estudios realizados han demostrado que no existe relación entre la incidencia de defectos congénitos y la ingesta de estas sustancias.

Antihipertensivos: α -metildopa (categoría A), hidralacina (categoría C), inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (categoría C)

La α -metildopa es un fármaco ampliamente utilizado durante el embarazo para el tratamiento de la hipertensión arterial. No se han descrito efectos teratógenos sobre el feto, aunque pueden producir hipotensión ortostática. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) enalapril y captopril se han relacionado con la aparición de displasia tubular renal fetal en el segundo y tercer trimestre, que podría producir un oligohidramnios y deformaciones craneofaciales.

Antiparasitarios: metronidazol (categoría B)

No debe administrarse durante el primer trimestre, ya que puede ocasionar malformaciones embrionarias y/o fetales. Al final del embarazo no están descritos efectos negativos para el feto.

Diuréticos: bumetanida (categoría C), furosemida (categoría C), tiazida (categoría C)

Están contraindicados en el primer trimestre del embarazo, en el tercer trimestre sólo se deben usar cuando sea por estricta necesidad, ya que podría producir trastornos en el equilibrio hidroelectrolítico. Su acción inhibidora sobre la reabsorción tubular puede dar origen a estados de alcalosis e hipopotasemia materna que actúa de forma desfavorable sobre el bienestar fetal.

Hormonas

Antitiroideas: carbimazol (categoría D), propiltiouracilo (categoría D). Pueden producir hipotiroidismo fetal o bocio eutiroideo.

L-Tiroxina (categoría A). Se puede utilizar en los casos que exista un hipotiroidismo materno sin ningún riesgo para el feto.

Corticoides (categoría C/D). El Collaborative Perinatal Project no ha podido demostrar que la exposición del embrión y/o el feto a los corticoides durante el primer trimestre de embarazo se asocie con malformaciones.

Estrógenos (categoría X). Tanto los estrógenos esteroideos como los no esteroideos están contraindicados durante la gestación. Existen suficientes evidencias de que los estrógenos no esteroideos, especialmente el dietilstilbestrol, provocan anomalías en los órganos genitales fetales. Su administración aumenta la incidencia de adenocarcinoma, adenosis vaginal, erosiones cervicales y aumenta el tamaño de los pliegues vaginales. En la actualidad está retirado del mercado.

Estrógenos + gestágenos (categoría X). La utilización de anticonceptivos hormonales orales combinados están contraindicados en el embarazo debido a los potenciales efectos indeseados sobre el feto. Su uso durante el primer trimestre de gestación puede provocar defectos en el cierre del tubo neural, alteraciones vertebrales, anomalías cardíacas y de los miembros, así como la presencia de hendidura palatina.

Gestágenos (categoría D). Los gestágenos derivados de la 19-nortestosterona están contraindicados durante la gestación, debido a los informes existentes que los asocian a anomalías cardíacas, reducción de miembros y sobre todo la masculinización de los órganos genitales externos en los fetos femeninos. Si se toma inadvertidamente durante el primer trimestre, la gestante debe ser informada de las potenciales consecuencias adversas.

Psicofármacos

No hay evidencia clara de riesgo de malformaciones en la mayoría de estos fármacos, pero los efectos derivados de su uso crónico sobre el cerebro en desarrollo son de difícil evaluación, por lo que se recomienda una actitud conservadora.

Benzodiacepinas (categoría D). La valoración de la relación entre riesgo y beneficio no justifica el uso de benzodiacepinas en el embarazo, ya que atraviesa con facilidad la barrera placentaria y se acumula en la circulación fetal, donde se elimina más lentamente que en la madre. Su uso durante el primer trimestre del embarazo se asocia con defectos cardíacos, estenosis pilórica y hernias inguinales. Al final de la gestación y durante el parto puede ocasionar disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal en el registro cardiotocográfico y depresión del centro respiratorio en el recién nacido.

Butirofenonas (categoría C). El haloperidol se utiliza en el tratamiento crónico de las psicosis afectivas. No se recomienda su empleo durante el primer trimestre de embarazo. Los estudios realizados han demostrado que no existe una mayor incidencia de malformaciones congénitas ni aumento de la mortalidad perinatal cuando se administra durante el segundo y tercer trimestre de gestación a dosis bajas.

Fluoxetina (categoría C). Es un antidepresivo, inhibidor de la recaptación de serotonina, que cada vez se usa con más frecuencia. No se ha hallado un mayor riesgo de malformaciones graves en mujeres que recibieron este tratamiento durante el primer trimestre de embarazo.

Paroxetina (categoría C) y sertralina (categoría C). Se ha estudiado el efecto de estos fármacos más modernos, también inhibidores de la recaptación de serotonina durante el primer trimestre y tampoco se ha encontrado un aumento del riesgo de malformaciones.

Sulfamidas (categoría B/D)

Las sulfamidas no causan afectación fetal intraútero, ya que la bilirrubina libre se aclara a través de la placenta; sin embargo, estos fármacos pueden tener un grave efecto sobre el recién nacido. Compiten con la bilirrubina por los lugares de unión a la albúmina, elevándose por ello los niveles séricos de bilirrubina libre y, por lo tanto, se incrementa el riesgo de hiperbilirrubinemia en el neonato. La bilirrubina libre, no unida a la albúmina, puede atravesar la barrera hematoencefálica y producir un cuadro de kerniterus (ictericia nuclear del recién nacido), por lo que están contraindicadas durante los tres últimos meses de embarazo.

Vacunas

Únicamente las vacunas antimicrobianas o con virus muertos (categoría A) pueden utilizarse durante el embarazo.

Están contraindicadas todas las vacunas de virus vivos o atenuados (categoría X). Sólo se debe vacunar en caso de absoluta necesidad y procurando evitar el primer trimestre de gestación.

Vitaminas: vitamina A (categoría X)

No se dispone de pruebas de que la vitamina A ni los betacarotenos sean teratogénicos a dosis habituales, pero la hipervitaminosis A en el primer trimestre se ha asociado a diversas anomalías congénitas entre ellas, anomalías uretrales y alteraciones en el sistema nervioso central. Es importante que la gestante conozca la cantidad necesaria de vitamina A diaria durante el embarazo (5.000 U/día por vía oral), y que puede ser aportada por la alimentación, insistiendo en la conveniencia de que no tomen suplementos de vitamina A por sus posibles efectos tóxicos. En la tabla 58-1 se incluyen algunos fármacos, de uso poco frecuente, que están contraindicados en el embarazo.

Tabaco, alcohol y drogas

No podemos dejar de mencionar estas sustancias tan frecuentes en nuestro estilo de vida, y que tienen efectos adversos para el feto. La mujer embarazada que fuma habitualmente durante el embarazo tiene mayor probabilidad de tener un recién nacido de bajo peso y partos pre-

maturas. El consumo excesivo de alcohol se ha asociado con ciertas anomalías, entre ellas el síndrome alcohólico fetal, que se caracteriza por crecimiento retardado, microcefalia, retraso mental y alteraciones del comportamiento.

ACTUACIÓN DE ENFERMERÍA

Objetivo

Insistir en los efectos adversos de los fármacos en las embarazadas durante el primer trimestre, así como a lo largo de la gestación, por los posibles peligros que para el embrión y/o el feto representa su ingesta, y en la importancia de evitar la automedicación.

Medidas profilácticas

El personal de enfermería tiene la obligación de conocer los efectos de los fármacos en el embarazo y debe realizar una educación sanitaria encaminada a aumentar el conocimiento de las gestantes:

1. Motivar a las mujeres a que realicen programas de educación maternal para adquirir los conocimientos necesarios sobre cambios en su organismo durante

la gestación; de esta manera disminuye la ansiedad y los miedos que genera lo desconocido y se reducen los niveles de medicación durante el embarazo.

2. Incluir en las clases de educación maternal conceptos sobre el uso y abuso de los fármacos, así como de todos los factores teratógenos derivados de la tecnología y del estilo de vida actual.
3. No administrar medicamentos con diversos principios activos asociados, puesto que hay una mayor dificultad para valorar su potencial teratógeno.
4. Usar siempre fármacos suficientemente experimentados, evitando, salvo evidencia manifiesta, los de comercialización reciente.
5. Posibilitar a las gestantes la oportunidad de que expresen sus dudas y responder a sus preguntas proporcionando información realista y exacta.
6. Especificar la relación entre el riesgo y el beneficio de los medicamentos y consentir o no en ser medicadas.
7. Explicarles todas las terapias alternativas para aliviar las molestias del embarazo.
8. Recoger en la historia clínica todos los datos relacionados con la administración de sustancias durante el embarazo: tipo de medicamento, dosis del mismo, vía de administración, duración del tratamiento y edad gestacional en el momento de la ingesta del fármaco.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Los fármacos se deben administrar preferentemente después del primer trimestre del embarazo, usándose la mínima dosis eficaz y eligiendo siempre que sea posible los medicamentos que sean más inocuos.
- Si el fármaco es imprescindible para la embarazada habrá que administrarlo aunque exista un riesgo evidente, puesto que su interrupción podría superar el riesgo de efectos teratógenos del medicamento, como es el caso de diabetes y enfermedades oncológicas.
- No se puede ocultar la información sobre posibles efectos adversos de los fármacos en el embarazo, además debe explicarse con lenguaje apropiado para ser entendido con claridad.
- Todas las mujeres que necesiten recibir medicación durante el embarazo deben dar su consentimiento informado, puesto que no todos los fármacos utilizados están bien clasificados y algunos pueden no ser tan seguros. Nunca alarmar a la madre.
- Desaconsejar la automedicación y explicar sus riesgos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Brent RL. Utilization of animal studies to determine the effects and human risks of environmental toxicants (drugs, chemicals and physical agents). *Pediatrics*. 2004;113(4 Suppl):984-95.

Briggs GG, Freedman RK, Yaffe RK. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 5.ª ed. Baltimore: Williams & Wilking; 1998.

Holladay SD, Sharova LV, Punareewattana K, Hrubec TC, Gogal RM Jr, Prater MR, et al. Maternal immune stimulation in mice decreases fetal malformations caused by teratogens. *Int Immunopharmacol*. 2002;2:325-32.

Honein MA, Moore CA, Erickson JD. Can we ensure the safe use of known human teratogens? Introduction of generic isotretinoin in the US as an example. *Drug Saf*. 2004;27:1069-80.

Huizink AC, Mulder EJ. Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30:24-41.

Jack D. Pre-20th century evidence for the placental passage of drugs. *Drug News Perspect*. 2005;18:222-4.

Kazy Z, Puho E, Czeizel AE. Teratogenic potential of vaginal me-

tronidazole treatment during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005;123:174-8.

Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. Obstet Gynecol. 2006;107:1120-38.

Niebyl JR. Fármacos en el embarazo y la lactancia. En: Gabbe, Niebyl & Simpson. Obstetricia. Tomo I. Madrid: Marbán Libros S.L.; 2004. p. 220-50.

Nielsen GL, Norgard B, Puho E, Rothman KJ, Sorensen HT, Czei-

zel AE. Risk of specific congenital abnormalities in offspring of women with diabetes. Diabet Med. 2005;22:693-6.

Organización de los Servicios de Información de Teratógenos: Disponible en: <http://orpheus.ucsd.edu/ctis>

Shepard TH. Annual commentary on human teratogens. Teratology. 2002;66:275-7.

Sherpard TH, Lemire RJ. Catalog of teratogenic agents. 11.ª ed. Baltimore: The J Hopkins University Press; 2004.



CASOS CLÍNICOS

- 153.** Paciente de 32 años de edad con una hipertensión arterial crónica, tratada con un comprimido diario de captopril desde hace 4 años. Acude a la consulta ginecológica para que se le retire el dispositivo intrauterino (DIU) porque su deseo es quedar embarazada. ¿Qué recomendaciones terapéuticas serían necesarias?
- 154.** Gestante con 7 semanas de embarazo que al realizar la anamnesis refiere consumo habitual de suplementos vitamínicos por la escasa ingesta de frutas en la dieta. ¿Cuáles son las recomendaciones en cuanto a estos suplementos y el embarazo?
- 155.** Paciente de 24 años de edad que tiene un proyecto de irse 3 meses a África Subsahariana por lo que necesita vacunarse de la fiebre amarilla. Ante la duda de un posible embarazo, ¿debe administrarse esta vacuna?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

- 343. ¿Qué fármacos atraviesan la barrera placentaria?**
- Sólo pasan la barrera placentaria aquellos fármacos que están unidos a las proteínas.
 - Aquellos cuyo peso molecular está por debajo de 1.000 D.
 - Atraviesan la placenta los fármacos cuyo peso molecular es superior a 1.000 D.
 - Todos, pues el peso molecular no influye en el paso de sustancias a través de la placenta.
 - Ningún fármaco puede atravesar la barrera placentaria.
- 344. ¿Cuál de estos enunciados en referencia a la diabetes y embarazo es falso?**
- Las gestantes con diabetes previa, tipo II, debe seguir con antidiabéticos orales durante todo el embarazo si no está incrementada la hemoglobina glicosilada.
 - Las pacientes diabéticas deben posponer el embarazo teniendo en cuenta el control glucémico y los niveles de hemoglobina glicosilada.
 - La hemoglobina glicosilada alta se asocia sobre todo a malformaciones cardíacas.
 - El primer paso terapéutico para la diabetes gestacional es el control dietético.
 - El tratamiento de elección para una mujer diabética tipo II y embarazada es la administración de insulina.
- 345. ¿Qué fármacos están indicados para las náuseas y vómitos matutinos del embarazo?**
- Todos los antieméticos están contraindicados durante el primer trimestre.
 - Los fármacos antieméticos tienen riesgo de defectos congénitos si se ingieren durante la gestación.
 - La doxilamina y la ciclizina se pueden usar durante el primer trimestre sin que exista un aumento de los defectos congénitos.
 - La doxilamina y la ciclizina sólo se deben administrar pasado el primer trimestre de embarazo.
 - La doxilamina y la ciclizina se deben evitar durante todo el embarazo.
- 346. Gestante de 28 semanas que presenta una historia continuada de lumbalgias y cefaleas que ceden con la ingesta de ácido acetilsalicílico no prescrito por el médico. ¿Puede seguir con el mismo tratamiento?**
- La ingesta de ácido acetilsalicílico durante la gestación no está contraindicada.
 - En el primer trimestre no debe administrarse ácido acetilsalicílico.

- c) El paracetamol es el analgésico de elección en el tercer trimestre de embarazo.
- d) La administración de ácido acetilsalicílico a bajas dosis no tiene efectos secundarios.
- e) Durante el embarazo se pueden tomar dosis elevadas de paracetamol.

347. Ante el diagnóstico de una trombosis del sistema venoso profundo, se prescribe:

- a) Antiinflamatorios y medias de descanso.
- b) Antiinflamatorios y reposo.
- c) Antiinflamatorios y dicumarínicos.
- d) Antiinflamatorios, heparina subcutánea y reposo.
- e) Antiinflamatorios, antibióticos y dicumarínicos.

348. ¿Cuál de estos factores no influye en el paso de sustancias a través de la placenta?

- a) El peso molecular de la sustancia.
- b) La localización placentaria.
- c) La edad gestacional.
- d) Las funciones metabólicas de la placenta.
- e) La liposolubilidad de las sustancias.

PECULIARIDADES TERAPÉUTICAS EN EL NIÑO Y LACTANTE

N.M. Díaz-Gómez y E. Doménech Martínez

OBJETIVOS

- Conocer las peculiaridades farmacocinéticas relacionadas con la edad que se han de tener en cuenta al establecer las pautas terapéuticas en el niño.
- Conocer las recomendaciones a seguir para minimizar el riesgo de efectos adversos en el niño cuando se administran medicamentos a la madre lactante.
- Identificar los grupos farmacológicos que son potencialmente tóxicos en el niño y que requieren un empleo cuidadoso y mayor vigilancia del paciente.
- Establecer los principios en que se debe basar la dosificación de fármacos en el niño.
- Conocer las precauciones que se deben tomar en las diferentes vías de administración de fármacos en el niño.

INTRODUCCIÓN

El proceso dinámico de crecimiento y desarrollo, característico de la infancia, se acompaña de importantes cambios en la composición y las proporciones corporales, así como en la respuesta a los fármacos. Por otro lado, hay que tener en cuenta que los ensayos clínicos con medicamentos en los niños están sujetos a numerosas restricciones éticas y legales, por lo que el conocimiento de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de gran número de medicamentos es escaso en este grupo de edades. Todo ello explica que el niño sea más vulnerable a la toxicidad por fármacos que el adulto.

PECULIARIDADES FARMACOCINÉTICAS EN EL NIÑO

Diferencias en la absorción

Absorción gastrointestinal

En los niños la absorción oral de los fármacos suele ser más lenta que en el adulto, debido, entre otros factores, a la existencia de un pH gástrico más alcalino, el vaciamiento gástrico más lento, menor peristaltismo intestinal y una menor actividad de las enzimas digestivas.

pH gástrico. Hasta después del tercer mes de edad el pH del estómago es más alcalino que en el adulto, lo que aumenta el grado de ionización de los fármacos, disminuyendo su absorción digestiva.

Vaciamiento gástrico y peristaltismo intestinal. La velocidad de vaciado gástrico y el peristaltismo intestinal, en general, son menores en niños que en adultos. Esto también disminuye el grado de absorción de los fármacos.

Enzimas digestivas y sales biliares. En los primeros meses de vida la actividad de las enzimas pancreáticas, de la amilasa duodenal y la secreción de sales biliares está disminuida, lo que reduce la biodisponibilidad de los fármacos que necesitan estas sustancias para poder ser absorbidos.

Absorción transcutánea

Al contrario de lo que sucede en la absorción oral, que es menor en el recién nacido, la absorción transcutánea de fármacos está aumentada en este período de la vida, especialmente en el prematuro, debido a la existencia de una capa córnea más delgada, el mayor grado de hidratación de la piel y la mayor relación entre superficie cutánea y peso corporal (tres veces mayor que en el adulto). Esto explica la neurotoxicidad causada por el hexaclorofeno cuando se usó para el baño de recién nacidos prematuros, el hipotiroidismo causado por antisépticos que contienen compuestos yodados y los casos de hemorragia intraventricular y acidosis metabólica por el empleo de alcohol bencílico en lavados bacteriostáticos.

Absorción rectal

Las características del epitelio del recto en el niño pequeño hace que la absorción rectal de fármacos sea mayor que en el adulto, por lo que esta vía puede ser una alternativa a la administración parenteral en caso de convulsiones, inducción de anestesia o sedación.

Absorción intramuscular

El mayor flujo sanguíneo tisular condiciona una mayor absorción de los fármacos administrados por vía intramuscular en el niño, respecto del adulto, aunque ésta puede verse afectada en situaciones de inmovilidad o mala perfusión periférica.

Diferencias en la distribución

El mayor contenido en agua que existe en el niño respecto al adulto, con un mayor cociente agua/grasa corporal, condiciona una peor distribución de los fármacos muy liposolubles y una menor unión a las proteínas plasmáticas.

Diferencias en la metabolización

En el recién nacido y lactante pequeño existe una inmadurez de los órganos encargados de metabolizar los fármacos, principalmente el hígado. La concentración de ligandina (o proteína Y), encargada de la captación de los fármacos por el hepatocito, es baja en el feto y el recién nacido. También está disminuida la actividad de los sistemas enzimáticos encargados de la biotransformación de los fármacos, lo que se traduce en una eliminación más lenta de los muchos medicamentos. Los recién nacidos y lactantes pequeños también presentan diferencias en el metabolismo hepático de algunos fármacos, como la teofilina, que sufre una N-metilación, transformándose en cafeína, mientras que en los adultos sufre una N-desmetilación y una C-oxidación, dando lugar a metabolitos inactivos.

Diferencias en la excreción renal

Durante los primeros meses de vida existe una inmadurez renal transitoria, con un descenso, tanto en la filtración glomerular como en la función tubular, lo que ententece la eliminación renal de los medicamentos.

Empleo de fármacos durante la lactancia

Si una madre lactante precisa medicación se debe buscar un fármaco que sea adecuado para el tratamiento de la madre y compatible con la lactancia. En numerosas ocasiones la lactancia materna es interrumpida por motivos no justificados. El desconocimiento sobre las contraindicaciones de la lactancia materna por parte de los profesionales de la salud puede llevar a decisiones equivocadas. Ante cualquier situación que pueda plantear dudas, siempre se debe realizar una valoración individualizada, considerando los grandes beneficios de la alimentación con leche materna frente a los posibles riesgos. Hay

TABLA 59-1. Fármacos y sustancias de abuso contraindicadas durante la lactancia

Fármacos antineoplásicos que contraindican la lactancia:

Ciclofosfamida
Ciclosporina
Doxorrubicina
Metotrexato

Sustancias de abuso que contraindican la lactancia:

Anfetamina
Cocaína
Heroína
Marihuana
Fenciclidina

Compuestos radiactivos que requieren la interrupción temporal de la lactancia materna:

Cobre 64
Galio 67
Indio 111
Yodo 123, Yodo 125, Yodo 131
Tecnecio 99m
Sodio radiactivo

Fármacos que se han relacionado con efectos adversos en los lactantes:

Acebutolol
Ácido 5-aminosalicílico
Atenolol
Bromocriptina (suprime la prolactina, disminuyendo la producción de leche)
Salicilatos
Clemastina
Ergotamina
Litio
Fenindiona
Fenobarbital
Primidona
Sulfasalacina

que ser más precavidos en el recién nacido, y especialmente en el prematuro, ya que al existir una inmadurez de los sistemas enzimáticos destinados a la eliminación de sustancias extrañas, puede aumentar la toxicidad de los fármacos que recibe a través de la leche materna.

Si bien es cierto que prácticamente todos los medicamentos que reciben las mujeres que amamantan a sus hijos pasan a la leche, lo hacen en cantidades muy pequeñas (entre el 1 y el 2% de la dosis administrada a la madre). Por ello en la práctica son muy pocos los medicamentos que contraindican la lactancia (tabla 59-1). Como ejemplos podemos citar el tratamiento con agentes quimioterapéuticos o antimetabolitos. La lactancia materna también se debe suspender temporalmente cuando haya que administrar a la madre isótopos radiactivos, con fines terapéuticos o diagnósticos. La madre puede extraerse la leche los días previos, para dársela al niño durante esos días, hasta que pueda ponerlo nuevamente al pecho; la leche extraída mientras tenga isótopos radiactivos en su organismo, debe ser desechada. Otras pruebas de radiodiagnóstico, como las radiografías, la tomografía computarizada y la resonancia magnética (aunque requieran el empleo de medios de contraste) no contraindican la lactancia.

El consumo de heroína, cocaína, anfetamina y marihuana es incompatible con la lactancia materna, por sus efectos adversos en el niño. La metadona, en cambio, no comporta riesgo para el lactante, ya que pasa en cantidades mínimas a la leche materna; por otro lado, se ha comprobado que la lactancia materna tiene un efecto beneficioso en estos niños, en los que mejora la evolución del síndrome de abstinencia neonatal y disminuye los días de hospitalización.

Algunos medicamentos de uso frecuente en el posparto

La administración de morfina para aliviar el dolor postoperatorio en las cesáreas no contraindica la lactancia, ya que pasa a la leche en muy pequeña cantidad y se encuentra en forma conjugada, por lo que es farmacológicamente inactiva. Si la madre necesita analgésicos no opiáceos, el paracetamol es el de elección, ya que se puede utilizar sin riesgos para el lactante. Los aminoglicósidos pasan a la leche, pero como no se absorben en el tracto gastrointestinal, no tienen riesgo para el recién nacido. Las cefalosporinas son seguras durante la lactancia. También se pueden emplear la cloroquina y la oxacilina porque no se excretan en la leche. La metilergometrina se puede administrar por corto tiempo para ayudar a la involución uterina sin riesgos de efectos adversos en el niño. La warfarina se considera el fármaco de elección en la madre lactante que necesita tratamiento anticoagulante, puesto que no parece afectar la coagulación del niño. También se puede emplear la heparina, que no pasa a la leche.

Existe una página web realizada por el Servicio de Pediatría del Hospital Marina Alta de Denia <http://www.e-lactancia.org> que contiene información muy útil sobre

compatibilidad de la lactancia con medicamentos y otros productos que puede servir de guía para decidir la pauta a seguir cuando una madre lactante tiene que recibir un fármaco.

En general, para reducir el riesgo de efectos adversos en el niño se debe elegir aquellos fármacos menos tóxicos (p. ej., paracetamol en lugar de aspirina como analgésico) y que tengan una vida media breve. Se puede reducir la cantidad de fármaco que pasa a la leche si la madre ingiere el medicamento al finalizar la toma de pecho o antes de que el niño vaya a tener un largo período de sueño. Si se considera necesaria la interrupción temporal de la lactancia, se aconsejará a la madre que vacíe con frecuencia las mamas, de forma manual o con sacaleches, para mantener la producción de leche y poder reanudar la alimentación al pecho sin problemas.

EFFECTOS ADVERSOS DE FÁRMACOS EN EL NIÑO

El tratamiento con esteroides, anfetaminas, metilfenidato o fluorquinolonas puede alterar el crecimiento. El fenobarbital puede ocasionar graves defectos en el desarrollo del sistema nervioso en los niños. Las tetraciclinas no deben usarse en niños, ya que alteran la formación del esmalte dental. Algunos fármacos, como las sulfonamidas, que desplazan a la bilirrubina de sus sitios de unión con la albúmina, no deben emplearse en el recién nacido, ya que la bilirrubina libre (no unida a la albúmina) puede cruzar la barrera hematoencefálica y producir un cuadro de *kernicterus*.

Efectos adversos relacionados con los disolventes y excipientes empleados en la administración de fármacos

Algunos aditivos y preservantes utilizados en preparados farmacológicos para administración intravenosa, que se consideran inocuos en los adultos, pueden tener efectos tóxicos en recién nacidos de bajo peso, como el propilenglicol, que causa hiperosmolaridad, insuficiencia renal, coma, depresión respiratoria, hipotensión, bradicardia y convulsiones. Por otro lado, preparados como los de albúmina humana y sales de calcio y fosfato pueden contener altas concentraciones de aluminio, que causan toxicidad neurológica y esquelética. El empleo de dietilenglicol como excipiente en medicamentos orales ha ocasionado insuficiencia renal, acidosis y muerte en lactantes.

Efectos adversos relacionados con lesiones en la piel en la administración tópica de fármacos

La existencia de lesiones cutáneas puede aumentar la absorción tópica de medicamentos, incrementando el riesgo de efectos tóxicos. Por ejemplo, se han observado convulsiones después de la aplicación local de lindano en

piel con abrasiones y un cuadro de delirio tras la aplicación local de difenhidramina en un niño con varicela.

Fármacos potencialmente más tóxicos en el niño

Hay que extremar la vigilancia cuando se administran medicamentos a un recién nacido o lactante pequeño, por el mayor riesgo de reacciones adversas y conocer los grupos farmacológicos que son potencialmente más tóxicos y que requieren un empleo cuidadoso y mayor vigilancia del paciente.

En el niño existe mayor riesgo de que la metoclopramida, el haloperidol y otros antagonistas dopaminérgicos, utilizados como antieméticos o como sedantes, produzcan cuadros distónicos, lo que se ha relacionado con el hecho de que en el cerebro del niño existe una mayor proporción de receptores dopaminérgicos de tipo 2 que en los adultos. Los niños son también más sensibles que los adultos a la aparición de efectos adversos neurológicos causados por fármacos anticolinérgicos, como la atropina y la escopolamina.

El recién nacido y lactante pequeño tiene mayor riesgo de que la administración de opioides desencadene efectos secundarios graves como la depresión respiratoria, que se ha relacionado con diversos factores. Por un lado, en el período neonatal existe una mayor proporción de receptores opioides (2 causantes de la depresión respiratoria, y por otro lado, la disminución del metabolismo hepático y de la eliminación renal de estos fármacos, sumada a la inmadurez de la barrera hematoencefálica, que facilita el paso de opioides al sistema nervioso central. Por este motivo, cuando sea necesario utilizar estos fármacos, deben administrarse con mucha cautela y sólo en circunstancias que permitan una observación intensiva y un soporte respiratorio inmediato.

El verapamilo es el fármaco de elección en el tratamiento de arritmias supraventriculares en niños mayores y en adultos. Sin embargo, por un mecanismo no bien conocido, su administración en el niño pequeño puede producir fallo cardíaco. El empleo de ácido valproico en niños menores de 5 años, especialmente si se asocia a otros anticonvulsivantes, puede provocar hiperamonemia y encefalopatías graves. Por último, cabe señalar que la hiperplasia gingival inducida por fenilhidantoína es más frecuente en el niño y en el adolescente que en el adulto.

Fármacos potencialmente menos tóxicos en el niño

En algunos casos la menor biodisponibilidad de los fármacos en el niño puede disminuir, en vez de aumentar, el riesgo de efectos tóxicos. Así, por ejemplo, en los niños es menos frecuente la ictericia colestática causada por eritromicina y la hepatotoxicidad por isoniácidas y por paracetamol. Por este motivo el paracetamol es el

analgésico de elección para tratar el dolor de intensidad leve o moderada en el niño.

DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS EN EL NIÑO

Las pautas de dosificación basadas únicamente en la edad del niño deben evitarse, ya que son muy imprecisas (dos niños con la misma edad pueden tener un peso y una talla considerablemente distintos). El ajuste de dosis basado en el peso resulta más adecuado, aunque en determinadas circunstancias (obesidad, edemas, desnutrición, deshidratación) también puede llevar a errores. El cálculo de dosis basado en la superficie corporal (dosis, en $\text{mg}/\text{m}^2 = [\text{superficie corporal del niño, en } \text{m}^2/1,75] \times \text{dosis adulto}$) es el que proporciona una mejor estimación de la actividad metabólica del organismo, por lo que es el más útil en el niño, especialmente si se trata de medicamentos con mayor riesgo de efectos adversos, como digoxina, heparina, insulina, adrenalina, narcóticos, sedantes y los citostáticos utilizados en el tratamiento del cáncer, en los que es necesario hacer un cálculo exacto de las dosis.

La superficie corporal puede obtenerse, a partir del peso y la altura del niño, utilizando el Nomograma de West.

Monitorización de fármacos

La determinación de las concentraciones séricas de los fármacos tiene como finalidad adaptar el tratamiento farmacológico a las necesidades de cada paciente, lo que incrementa su eficacia y disminuye los riesgos. También se utiliza para saber si el paciente cumple con el régimen prescrito. Los fármacos que generalmente requieren monitorización en el niño son la digoxina, la teofilina, los aminoglucósidos y los antiepilépticos, cuando se utilizan en tratamiento crónico.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS EN EL NIÑO

Las vías de administración dependen de las necesidades clínicas y de las circunstancias del paciente.

Vía oral

Es la vía preferida por la mayoría de los niños, ya que es indolora. Los inconvenientes se centran principalmente en el posible sabor desagradable de los medicamentos en forma líquida (gotas, jarabes, solución, sobres, pastillas efervescentes) y la dificultad que tienen muchos niños para deglutir las presentaciones en forma sólida (cápsulas, comprimidos, grageas), que, por otro lado, no son aconsejables en menores de 5 años dado el peligro de aspiración. Por encima de esa edad, cuando el niño rechaza las presentaciones líquidas por su sabor, se le puede enseñar a deglutir píldoras empleando para ello pequeños fragmentos de hielo y siguiendo el procedimiento que se describe en la tabla 59-2.

TABLA 59-2. Secuencia de aprendizaje para deglutir cápsulas

1. Tragar 5 veces pequeños sorbos de agua
2. Colocar un fragmento de hielo de 0,5 cm de diámetro sobre la lengua. Dejarlo disolver y tragar éste agua. Repetir lo mismo cinco veces
3. Colocar un fragmento de hielo igual que los anteriores, tomar un sorbo de agua e intentar tragarlo cuando el hielo esté a punto de disolverse. Repetir lo mismo cinco veces
4. Colocar un fragmento de hielo igual que los anteriores e intentar tragarlo con un sorbo de agua cuando el hielo esté algo menos disuelto. Repetir cinco veces si hay éxito
5. Ir acortando el intervalo entre tomar el sorbo de agua y tragarla junto con el hielo
6. Deglutir de modo inmediato los trozos de hielo de 0,5 cm junto con el agua
7. Repetir los pasos 3 a 5, pero empleando fragmentos de hielo de 1 cm de diámetro
8. Repetir los pasos 3 a 5, pero empleando fragmentos de hielo de 1,5 cm de diámetro
9. Para comprobar si ha habido éxito en el aprendizaje se pide al niño que degluta una píldora que vaya a formar parte de su tratamiento

Las presentaciones en forma líquida se pueden administrar con jeringa, cucharita o vaso. Si se trata de un lactante para reducir el riesgo de aspiración, hay que colocar al niño con la cabeza incorporada y, si es posible, sentado o semisentado, administrando volúmenes pequeños, lentamente, en la porción anterior y central de la lengua o a lo largo de las encías.

Los medicamentos no deben mezclarse con los alimentos esenciales, como la leche, para evitar el rechazo posterior de éstos. Para prevenir intoxicaciones accidentales nunca se debe decir a los niños que los medicamentos son «golosinas», ya que ello les puede impulsar a consumirlos por su cuenta.

Interacciones entre medicamentos y alimentos

Con frecuencia los medicamentos por vía oral se administran coincidiendo con las comidas, por ello es importante conocer las posibles interacciones entre medicamentos y alimentos.

La presencia de alimentos puede interferir con la absorción de fármacos como la azitromicina (su absorción se reduce en un 43%), la zidovudina, la rifampicina, la isoniacida, las penicilinas orales y los preparados de hierro oral, disminuyendo su eficacia, por ello se deben tomar 30-60 min antes o 2 h después de las comidas. En otras ocasiones, los alimentos tienen una acción beneficiosa al reducir los efectos adversos de algunos fármacos sobre el aparato digestivo, como los antiinflamatorios no esteroideos, la nitrofurantoína y el metronidazol, y se recomienda que este tipo de medicamentos se tome con la comida.

En sentido opuesto, los fármacos pueden modificar la absorción y eliminación de determinados nutrientes y

dar lugar a estados carenciales; por ejemplo, los diuréticos, que aumentan las pérdidas urinarias de potasio, calcio, sodio, magnesio y cinc, o los laxantes, que aceleran el tránsito intestinal y disminuyen la absorción de nutrientes. Otros fármacos pueden producir náuseas, vómitos (digitálicos) o alteraciones del aparato digestivo (ciclofosfamida), dificultando la absorción de nutrientes. Por último, algunos fármacos influyen en el estado nutricional al modificar el apetito, como el astemizol (antihistamínicos), que aumenta el apetito o la anfetamina, que lo disminuyen.

Vía subcutánea

Los puntos de inyección por vía subcutánea son: dorso del brazo, zona abdominal, parte anterior de los muslos y nalgas. Hay que tomar un pliegue de piel y tejido subcutáneo entre los dedos pulgar e índice, introduciendo la aguja con un ángulo de 45 a 90°, dependiendo del grosor del panículo adiposo y de la longitud de la aguja. En el niño pequeño debe realizarse con un ángulo de 45 grados para evitar la inyección intramuscular.

Vía intramuscular

La administración de medicamentos por vía intramuscular constituye una experiencia traumatizante para el niño. Además de ser dolorosa, esta vía de administración tiene más riesgo de complicaciones (fibrosis y contractura muscular, lesión nerviosa, absceso) en el niño que en el adulto, debido al volumen relativamente mayor de líquido que se tiene que depositar en el músculo y al hecho de que los nervios son más superficiales. Por todo ello la vía intramuscular sólo se debe utilizar cuando sea estrictamente necesaria.

En los menores de 2 años y en los niños debilitados, con poca masa muscular, el lugar de punción debe ser el vasto externo en el muslo. Hay que fijar bien el músculo y pinchar la aguja con una inclinación de 45°.

En niños mayores de 2 años se puede utilizar el músculo deltoides (en la zona media entre el acromio y la tuberosidad deltoidea) o el glúteo, en el cuadrante superior externo. Se debe pinchar con una inclinación de 90°.

Es importante que el niño esté lo más inmobilizado posible. La técnica de inyección elegida determina el tamaño apropiado de la aguja. Si se emplea la técnica que requiere fruncir el músculo en el lugar de la inyección, se puede utilizar una aguja de 25 mm de longitud. En el caso de emplear la técnica recomendada por la Organización Mundial de la Salud (alisar la piel entre el dedo índice y el pulgar y a continuación empujar la aguja directamente a través de la piel) se debe utilizar agujas de 16 mm de longitud.

Vía inhalatoria

La vía inhalatoria se emplea principalmente para la administración de fármacos que tienen que ejercer su

acción localmente en el tracto respiratorio. Es la vía más utilizada en el tratamiento del asma para administrar corticoides y broncodilatadores, ya que ofrecen la ventaja, en comparación con la administración oral, de que el inicio de su acción es más rápido y sus efectos adversos son menores. Por esta vía, también se pueden administrar anes-tésicos volátiles, antivíricos y antibióticos, entre otros fármacos.

La administración de fármacos por vía inhalatoria se realiza mediante diferentes sistemas. Los más utilizados en el niño son: nebulizadores de ultrasonidos o mecánicos, aerosoles presurizados e inhaladores de polvo seco. Es muy importante seguir una técnica adecuada.

Inhaladores de polvo seco

Están indicados en niños mayores de 5-6 años, que es cuando pueden aprender a utilizarlos. El principio activo se encuentra como polvo y se inhala mediante una inspiración profunda. Existen dos tipos: unidosis y multidosis. Es importante protegerlos de la humedad.

Los inhaladores de polvo seco tienen la ventaja de que para usarlos no es necesaria la coordinación entre pulsación e inspiración, no usan gases propelentes y son de pequeño tamaño. Su principal inconveniente es que la mayoría necesita un flujo inspiratorio elevado (mínimo 30-60 l/min).

Aerosoles presurizados

El inhalador del aerosol presurizado se compone de una cámara donde se encuentra el fármaco en fase líquida y una válvula, que cuando se presiona, permite la salida del fármaco. Hay otros sistemas, los dispositivos activados por la inspiración, que a diferencia de los anteriores, la válvula no libera el fármaco por presión, sino al inspirar.

La solución en la que el fármaco está disuelto en el interior de los cartuchos presurizados contiene conservantes, surfactantes y propelentes, que en ocasiones son los responsables de provocar tos, irritación faríngea y broncoconstricción.

Como los niños menores de 5-6 años no son capaces de coordinar la inhalación del aerosol con la inspiración, los aerosoles presurizados en esas edades hay que utilizarlos con cámaras espaciadoras de inhalación. Estos dispositivos tienen un sistema de válvula unidireccional: sólo se abren en dirección de la inhalación y se cierran con la espiración, con lo cual el aire espirado no entra en la cámara. Las cámaras se colocan entre el cartucho que lleva la medicación y la boca del paciente. Al aumentar la distancia disminuye el impacto orofaríngeo y los efectos secundarios que esto provoca (como candidiasis asociado a la administración de corticoides inhalados), se facilita la evaporación de los propelentes y aumentan la cantidad de fármaco que llega al bronquio. Otra ventaja de las cámaras espaciadoras es que se precisa menor flujo inspiratorio que cuando se emplean los cartuchos presurizados

sin la cámara. En los menores de 3-4 años, la cámara espaciadora debe utilizarse con una mascarilla facial, que se acopla en el extremo que lleva la válvula y en el opuesto se inserta el aerosol.

Hay que esperar al menos 1 min antes de una nueva inhalación, ya que ese tiempo es necesario para que la válvula del inhalador recupere la presión y para que el aerosol no se quede en las paredes de la cámara. Para reducir el riesgo de candidiasis bucofaríngea y de otros efectos adversos de los corticoides inhalados, el niño debe cepillarse los dientes y enjuagarse la boca tras la inhalación del fármaco.

Nebulizadores

Constan de un depósito (o cámara de nebulización) donde se coloca el fármaco en forma líquida que va a transformarse en una niebla de partículas muy finas mediante un chorro de aire u oxígeno o por ondas ultrasónicas. Si es necesario se utiliza suero salino para disolver el fármaco que se va a administrar (en la cámara de nebulización).

Los nebulizadores se pueden utilizar con mascarilla o con boquilla. En niños pequeños se usa la mascarilla. En los mayores de 4 años se puede utilizar la boquilla, puesto que la mascarilla al humedecer la cara puede irritar tanto la piel como los ojos.

Existen dos tipos de nebulizadores:

1. **Ultrasónicos.** Las gotitas se producen al chocar el fármaco a nebulizar con ondas de sonido de alta frecuencia (1 a 3 Mhz) a través de un cristal piezoeléctrico.
2. **Tipo *jet*.** En este caso, las gotitas se producen por un flujo de gas que puede ser proporcionado por un compresor eléctrico o de gas (aire y oxígeno).

Estos dispositivos no requieren maniobras especiales para la inhalación, por lo que se pueden utilizar en los niños de todas las edades. Además, permiten la administración simultánea de varios fármacos (broncodilatadores y corticoides) y se pueden emplear con flujos inspiratorios bajos (0,2 l/s), por ello son de elección en las crisis asmáticas graves que dificultan el uso de otros sistemas. Su principal inconveniente es que se contaminan fácilmente. Después de cada uso, se debe lavar el depósito, la boquilla o la mascarilla con agua caliente y detergente suave y aclarar con abundante agua.

Vía intravenosa

En el recién nacido prematuro enfermo, casi todos los fármacos se administran por vía intravenosa, ya que la absorción oral de medicamentos es defectuosa, al mismo tiempo que su escasa masa muscular desaconseja el uso de la vía intramuscular. Esta vía también se utiliza en niños de otras edades cuando su situación clínica lo requiere.

Es importante ser muy cuidadoso en el cálculo de la dosis, especialmente si hay que preparar diluciones a partir de un vial para uso en adultos. También hay que dis-

poner de información precisa sobre los diluyentes: si son compatibles con los fármacos, la estabilidad de las diluciones una vez preparadas y las mejores condiciones para su conservación.

Los viales multidosis una vez abiertos se mantendrán a temperatura ambiente, un máximo de 24 h, a menos que las recomendaciones de conservación de la especialidad indiquen lo contrario. Es importante anotar la fecha y hora de apertura del envase tras su primer uso y manipular los viales en condiciones de asepsia adecuadas, para evitar la contaminación. Hay que proteger el sistema de cierre del envase después de cada uso y desinfectar el tapón con un antiséptico adecuado en el momento de pincharlo, ya que en la mayoría de los casos los microorganismos contaminantes no se aíslan en las soluciones de los viales, sino en el tapón o en el espacio existente entre éste y la superficie interna del envase.

La administración intravenosa en bolo puede conducir a toxicidad con determinados fármacos, como es el caso del colapso cardiovascular secundario a la administración de fenitoína, o el síndrome del niño rojo con la infusión rápida de vancomicina. Si los fármacos intravenosos se administran en infusión continua, hay que tener en cuenta que la mayoría de los sistemas para infusión intravenosa, incluyendo las conexiones, han sido diseñados para adultos y tienen una gran capacidad por unidad de longitud. Como consecuencia, el espacio muerto es relativamente grande, lo que da lugar a importantes demoras cuando se utilizan velocidades de infusión muy lentas, como ocurre en los recién nacidos de bajo peso. El cambio, de las líneas de infusión para prevenir la contaminación bacteriana también puede suponer pérdidas de hasta un 38% de la dosis del fármaco. Para evitar estos problemas hay que emplear conexiones y vías de acceso de menor volumen y estandarizar el volumen de dilución y el contenido de la solución empleada para bombear una dosis intravenosa, así como de la velocidad de infusión.

Los tubos de cloruro de polivinilo (PVC) pueden absorber ciertos fármacos como la insulina y el diazepam, y son preferibles los de polietileno. Algunos filtros usados en las líneas de infusión para atrapar bacterias contaminantes o burbujas también pueden atrapar gentamicina, cloxacilina, digoxina, anfotericina e insulina, por lo que esta medicación intravenosa debe administrarse evitando que pase a través de filtros. Por último, muchos recién nacidos reciben fototerapia y dado que la luz puede afectar a diversos preparados intravenosos (multivitaminas, aminoácidos, talazolina), los sistemas de infusión deben ser protegidos, envolviéndolos con material opaco, como el papel de aluminio.

Nunca se deben mezclar medicamentos con sangre u otros derivados de la sangre que estén siendo transfundidos. Siempre hay que verificar la compatibilidad de los líquidos que se estén profundiendo por vía intravenosa y el medicamento que se va a administrar por esa vía. Si el medicamento no es compatible con la solución intravenosa, la vía intravenosa debe lavarse con suero fisiológico, antes y después de la perfusión del medicamento.

Vía intraósea

Consiste en introducir una aguja en la médula ósea como acceso vascular alternativo. El lecho vascular intramedular está formado por plexos venosos que no se colapsan en caso de *shock*, por esta razón la vía intraósea se puede utilizar en casos de paro cardiorrespiratorio y otras situaciones de riesgo vital en las que sea preciso con urgencia una vía de acceso vascular.

Esta técnica tiene riesgo de complicaciones más graves que las asociadas a las perfusiones intravenosas (osteomielitis, celulitis, abscesos subcutáneo, microembolia pulmonar, lesión del cartílago de crecimiento), por ello debe reservarse para la administración de líquidos y medicamentos (catecolaminas, analgésicos, sedantes, relajantes musculares, antibióticos, calcio, bicarbonato, coloides y la mayoría de los fármacos de urgencia), en situaciones críticas (reanimación cardiopulmonar, *shock* o convulsiones intratables) si no se ha logrado un acceso venoso periférico.

La punción se puede realizar:

1. En la zona tibial proximal: recomendada como primera elección en niños menores de 6 años. Hay que palpar la tuberosidad anterior y el borde interno de la tibia y trazar una línea imaginaria paralela a la meseta tibial, puncionando de 1 a 3 cm por debajo del punto medio de esa línea imaginaria, para evitar lesionar el cartílago de crecimiento. El espacio que hay entre la piel y el espacio medular en un niño es de aproximadamente 1 cm.
2. En la zona tibial distal: recomendada como primera elección en niños mayores de 6 años. Se debe puncionar en la superficie interna del tobillo, por encima del maléolo interno, en su unión con la diáfisis tibial. La cortical del hueso en esta zona es muy fina, facilitando la inserción de la aguja.

La punción se debe realizar en condiciones de asepsia, tras aplicar un anestésico local. La aguja intraósea se coloca perpendicular en el punto de punción, ejerciendo una fuerte presión sobre la empuñadura. Cuando se atraviesa la cortical, se nota una brusca disminución de la resistencia que indica haber alcanzado la médula ósea. Tras desenroscar el extremo posterior de la aguja en sentido antihorario se retira el fiador. Para comprobar la colocación correcta se aspira médula ósea (fluido serosanguinolento espeso) y se inyectan 2-3 ml de suero fisiológico con el fin de observar si aparecen signos de extravasación (resistencia al paso del suero, tumefacción subcutánea) y se vuelve a aspirar. Se debe mantener la infusión continua para evitar la obstrucción del catéter o realizar lavados de la vía con bolos de 5 ml de suero fisiológico cada 15 min. Es aconsejable retirar la aguja intraósea tan pronto como se logre un acceso intravenoso seguro. No se recomienda mantenerla durante un período superior a 24 h.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Hay que tener siempre presente que la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de los medicamentos es distinta en los niños, por lo que se necesitarán dosis e intervalos específicos según el fármaco que se vaya a administrar.
- Se aconsejará a la madre lactante que evite la automedicación. Si el tratamiento farmacológico es necesario para su salud, casi siempre es posible seleccionar un medicamento que sea compatible con la lactancia. Para reducir el paso del fármaco a la leche su administración debe realizarse al finalizar la toma de pecho o antes de que el niño vaya a tener un período largo de sueño.
- Hay que extremar la vigilancia cuando se administran medicamentos a un recién nacido o lactante pequeño, por el mayor riesgo de efectos adversos y conocer los grupos farmacológicos que son potencialmente más tóxicos y requieren un empleo cuidadoso y mayor vigilancia del paciente.
- Si existen dudas ante fármacos y dosis no usuales efectuar doble control con otro profesional del equipo. También se recomienda realizar doble control cuando se administre sangre y fármacos como: digoxina, insulina, heparina, adrenalina, narcóticos y sedantes.
- Es importante conocer qué medicamentos tienen que administrarse separados de las comidas y aquellos en los que es recomendable que se tomen con las comidas.
- En los niños menores de 2 años la inyección intramuscular se debe realizar en el vasto externo. En los mayores de esa edad se puede utilizar el músculo deltoides o el glúteo.
- Si un niño tiene que recibir tratamiento por vía inhalatoria es importante proporcionar información por escrito de la técnica de inhalación y comprobar periódicamente si se hace de forma correcta.
- Hay que ser muy cuidadoso en el cálculo de la dosis de aquellos medicamentos que se administran por vía intravenosa, especialmente si hay que preparar diluciones a partir de un vial para uso en adultos.
- La vía intraósea tiene riesgo de complicaciones más graves que la vía intravenosa, por ello debe reservarse para la administración de líquidos y fármacos de urgencia, en situaciones críticas si no se ha logrado un acceso venoso periférico.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Abad F, Díaz-Gómez NM. Evaluación de un procedimiento para enseñar a los niños a tragar cápsulas. *Enfermería Científica*. 1988;74:4-6.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 2001;108:776-89.
- Armijo JA, González M. Interacción entre nutrición y fármacos. En: Tojo R, editor. *Tratado de nutrición pediátrica*. Barcelona: Ediciones Doyma; 2001. p. 703-21.
- Castells S. Administración de fármacos por vía inhalatoria. En: Díaz-Gómez NM, Gómez C, Ruiz MJ, editor. *Tratado de Enfermería de la Infancia y la Adolescencia*. 1ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2006. p. 237-44.
- Crespo C, Pérez P, Hoyos L. Administración de líquidos y de medicamentos por vía intravenosa e intraósea. En: Díaz-Gómez NM, Gómez C, Ruiz MJ, editores. *Tratado de Enfermería de la Infancia y la Adolescencia*. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2006. p. 245-52.
- Cruz M. Fundamentos de terapéutica pediátrica. En: Cruz M. *Tratado de Pediatría*. 8.ª ed. Madrid: Ediciones Ergon; 2001. p. 35-48.
- Groswasser J, Hessel L, Bouche B, Hanquinet S, Perlmutter N, Kahn A. Longitud de la aguja y técnica de inyección para suministrar de manera eficiente una vacuna intramuscular en lactantes y niños evaluados mediante una determinación ecográfica del grosor de la capa subcutánea y muscular. *Pediatrics* (ed. esp.). 1997;44:211-3.
- Gupta A, Waldhauser LK. Reacciones medicamentosas adversas desde el nacimiento hasta la niñez temprana. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica* (ed. esp.). 1997;1:87-101.
- Lactancia materna, medicamentos, plantas, tóxicos y enfermedades, base de datos en Internet del Servicio de Pediatría del Hospital Marina Alta de Denia (Alicante). Disponible en: <http://www.e-lactancia.org>
- Paricio JM. Compatibilidad de fármacos, productos herbales, drogas de abuso y contaminantes ambientales con la lactancia. En: Comité de Lactancia Materna de la AEP. *Lactancia Materna: guía para profesionales*. Monografías de la AEP N° 5. Madrid: Ergon; 2004. p. 397-407.
- Rodríguez-Arias CM, Paniagua S, Trujillo J. Administración de fármacos por vía oral, intramuscular y subcutánea. Interacciones. En: Díaz-Gómez NM, Gómez C, Ruiz MJ, editores. *Tratado de Enfermería de la Infancia y la Adolescencia*. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2006. p. 231-6.



CASOS CLÍNICOS

156. ¿Qué consejos le daría a una madre lactante y que debe recibir tratamiento con cefalosporinas por una infección de las vías respiratorias?
157. Recién nacido pretérmino (30 semanas de gestación, peso al nacimiento: 1.220 g) que a los 15 días de vida presenta hipotonía, hipoactividad, escasa ganancia ponderal, deterioro del estado general y mala tolerancia a la alimentación oral, por lo que se inicia alimentación parenteral, se coloca un filtro en el sistema para reducir el riesgo de contaminación y se recogen muestras para cultivo. A los 19 días de vida se aísla levadura en orina. Ante la sospecha de sepsis por *Candida*, que posteriormente se confirma con un hemocultivo positivo a *Candida albicans*, se inicia tratamiento del estado general. Presenta fiebre, coloración grisácea de piel, bradicardia, hipoxia y crisis de apnea que requieren intubación endotraqueal y respiración asistida. ¿A qué puede obedecer la baja eficacia del tratamiento con anfotericina B por vía intravenosa?
158. Recién nacido pretérmino (34 semanas de gestación, peso al nacimiento de 2.050 g) que al cuarto día de vida se le diagnostica un cuadro de sepsis e hiperbilirrubinemia, que requiere fototerapia, tratamiento antibiótico por vía intravenosa y alimentación parenteral, ¿será preciso tomar alguna precaución especial con los sistemas de infusión mientras le está pasando la alimentación parenteral?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

349. ¿Cuál de los siguientes fármacos se debe tomar separado de las comidas?
- Azitromicina.
 - Penicilina oral.
 - Rifampicina.
 - Hierro.
 - Todas las anteriores son correctas.
350. ¿Cuál de los siguientes fármacos presenta menor riesgo de toxicidad en el niño en relación con el adulto?:
- Metoclopramida.
 - Ácido valproico.
 - Paracetamol.
 - Atropina.
 - Morfina.
351. ¿Cuál de los siguientes factores explica que en el recién nacido la absorción transcutánea de fármacos sea mayor?:
- El pH más alcalino de la piel del recién nacido.
 - El menor grosor de la capa córnea de la piel del recién nacido.
 - La mayor vascularización de la piel del recién nacido.
 - El mayor grado de hidratación de la piel del recién nacido.
 - Las opciones b) y d) son correctas.
352. ¿Por qué motivo las tetraciclinas no se deben administrar en el niño?:
- Porque pueden afectar al crecimiento.
 - Porque pueden alterar la formación del esmalte dental.
 - Porque pueden afectar al desarrollo neurológico.
 - Porque pueden causar insuficiencia renal.
 - Porque pueden producir hipotensión arterial.

353. ¿Cuál es el lugar de punción más adecuado para administrar un fármaco por vía intramuscular en un niño de 18 meses de edad?:

- a) El vaso externo del cuádriceps.
- b) El deltoides.
- c) El glúteo.
- d) El recto anterior del cuádriceps.
- e) Las opciones b) y c) son correctas.

354. Señale la respuesta correcta respecto a la administración de fármacos por vía inhalatoria en niños:

- a) Esta vía no se puede utilizar en menores de 3 años de edad.
- b) Tiene la ventaja, respecto a la vía oral, de que los efectos adversos son menores.
- c) Los inhaladores de polvo seco sólo pueden ser empleados en mayores de 12 años de edad.
- d) Los nebulizadores están indicados en el tratamiento de las crisis asmáticas leves.
- e) Cuando se emplean cámaras espaciadoras de inhalación, la cantidad de fármaco que llega al bronquio es menor.

PECULIARIDADES TERAPÉUTICAS EN EL ANCIANO

T. Bartolomé Salinero e I. Martín Expósito

OBJETIVOS

- Enseñar al anciano a reconocer las partes esenciales de una prescripción de medicación.
- Facilitar la comprensión del fármaco, sus acciones y efectos adversos como resultado de sobredosis, uso por vía distinta a la indicada, alteraciones de la eliminación que originen efecto acumulativo y polimedicación.
- Identificar alteraciones sensorio-perceptivas y/o cognitivas en el anciano que lo sitúe en alto riesgo en relación con la medicación, así como estrategias para garantizar el cumplimiento terapéutico haciendo hincapié en la implicación de la familia.
- Elaborar planes sencillos para facilitar el cumplimiento del tratamiento del anciano en su domicilio.

INTRODUCCIÓN

La farmacología geriátrica adquiere cada día más importancia, ya que los países desarrollados, donde la tasa de fecundidad y esperanza de vida ha experimentado en las últimas décadas cambios opuestos, muestran sociedades en franco proceso de envejecimiento y donde los mayores de 65 años superan ya el 17% de la población y el 4,1% (1.757.560) pasa la barrera de los 80 años.

Este grupo de población consume un porcentaje más elevado de fármacos que cualquier otro sector de la población. Este consumo o polimedicación es, en parte, consecuencia del incremento de pluripatologías que concurren en un mismo individuo y también por la larga duración que tienen muchas de estas afecciones en el anciano.

El coste social, económico y sanitario de esta situación obliga a centrar esfuerzos, profundizar en el estudio y prestar especial atención a las características de este gran colectivo de edad avanzada. La encuesta de salud realizada en 2003, refleja la relación íntima entre la aparición de procesos patológicos asociados al factor edad y su evidente coste asistencial farmacéutico y social.

El tratamiento de la gran mayoría de estas enfermedades está basado en la utilización de un gran arsenal de fármacos, surgiendo así una entidad en sí misma, la farmacología geriátrica, que presta especial interés desde las indicaciones, consumo, efectos adversos, automedicación, politerapia hasta la repercusión en el gasto farmacéutico.

Los ancianos pueden responder de forma diferente que los adultos a los fármacos administrados. Por tanto, se ha de valorar cada situación de enfermedad de manera individual, pues los factores que influyen en la respuesta del anciano a las medidas terapéuticas son múltiples y relacionados entre sí.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA MEDICACIÓN DEL ANCIANO

Podemos considerar tres tipos de factores: Los derivados de los cambios biológicos, los que tienen su origen

en la pluripatología del anciano y los factores socioculturales.

Modificaciones biológicas

El envejecimiento se asocia a una serie de cambios en el organismo que van a tener una influencia decisiva en el comportamiento de los fármacos. En su conjunto todos estos cambios pueden ser englobados como modificaciones farmacocinéticas (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) y farmacodinámicas.

Absorción. La disminución del área de absorción y elevación del pH estomacal pueden influir en el aumento de la absorción de determinados fármacos. Por otra parte, hay fármacos que retrasan el vaciamiento gástrico, ya lento en los ancianos (antiácidos, analgésicos, narcóticos, anticolinérgicos) y fármacos con efectos anticolinérgicos, (fenotiazinas, antiparkinsonianos, antidepressivos tricíclicos). La absorción intestinal puede verse alterada por la disminución de la perfusión mesentérica y la menor cantidad de células absorbentes.

Distribución. Se ve afectada por la reducción de agua y masa muscular y por el aumento de grasa corporal, influyendo en la relación entre la concentración del fármaco y su distribución en el organismo. Otro factor es la disminución de la concentración de albúmina plasmática, pudiendo modificar también la acción del medicamento, aumentando su fracción libre, lo que puede incrementar su toxicidad y el riesgo de interacciones en situaciones de polimedicación. Un ejemplo son los antiinflamatorios, que desplazan de su unión a las proteínas plasmáticas, los fármacos anticoagulantes e hipoglucemiantes, aumentando su acción.

Metabolismo. A los 65 años de edad, la perfusión hepática ha disminuido en un 40% del nivel que existía a los 25 años, afectando a fármacos que utilizan esta vía (paracetamol, benzodiacepinas).

Eliminación. Hay un descenso del flujo plasmático renal, aclaramiento de creatinina y función renal, lo que modifica la eliminación del fármaco y, por tanto, prolonga su vida media, pudiendo producir concentraciones excesivas del fármaco y toxicidad (digoxina, penicilina, litio).

Pluripatología

Se admite que el 36% de los ancianos tiene más de tres enfermedades crónicas que se acompañan de secuelas (insuficiencia renal, hepática, hipertiroidismo o hipotiroidismo) y que muchas veces limitan el funcionamiento de órganos y sistemas, pudiendo modificar por sí mismas la respuesta frente a los medicamentos. Además, algunos fármacos administrados para el tratamiento de estas enfermedades pueden ocasionar interacciones que disminuyen la respuesta terapéutica o potencian la toxicidad. La pluripatología, pues, obliga a tomar en consideración el conjunto de procesos que presenta el indivi-

duo a la hora de elegir un tratamiento farmacológico con el fin de evitar efectos indeseables.

Factores socioculturales

Son también un importante condicionante de la respuesta farmacológica aspectos como:

Automedicación. Más frecuente en la población anciana que en otras edades y mayor entre los ancianos de un nivel cultural elevado.

Incumplimiento terapéutico. Se deriva de las dificultades de comprensión y a veces de una falta de información por parte de los sanitarios. Otros aspectos que favorecen este hecho son la pérdida de memoria, con o sin disminución de la capacidad intelectual, la aceptación o rechazo del tratamiento por parte del anciano, la situación económica o la soledad entre otros.

Hábitos dietéticos. Su modificación está condicionada por aspectos socioeconómicos que muchas veces afectan al estado nutricional.

FÁRMACOS DE CONSUMO MÁS FRECUENTE EN GERIATRÍA

Agonistas β -adrenérgicos

Salbutamol, fenoterol. Se usan como broncodilatadores, en forma de aerosoles o nebulizadores, informando del correcto uso del nebulizador. Se aconseja utilizarlo a la hora de levantarse y acostarse, y cuando el paciente note sensación de opresión torácica, tos, respiración sibilante o disnea.

Antidepressivos

Tricíclicos. Amitriptilina y nortriptilina. Son más eficaces en la depresión endógena que en la reactiva. Difieren por acción sedante, efectos adversos y rapidez de acción. A sus efectos anticolinérgicos pueden sumarse los producidos por otras medicaciones que recibe el anciano como antiparkinsonianos, cardiotónicos e hipotensores y fenotiazinas. En general están indicados en ancianos deprimidos que cursan con gran ansiedad.

Tetracíclicos. Naprotilina, mianserina. La primera de acción sedante. Son más eficaces en depresiones reactivas (más frecuentes en los ancianos) y tienen la ventaja de su menor toxicidad, aunque su mayor peligro es la hipotensión arterial.

Fluoxetina. Se recomienda en las depresiones inhibidas en las que existan contraindicaciones a la medicación anticolinérgica (prostatismo, glaucoma, demencia).

Trazodona. Está indicada en las depresiones ansiosas, con gran componente psicótico, agresividad o negativismo.

Antidiabéticos orales

Todas las sulfonilureas pueden producir hipoglucemia grave e inesperada incluso a dosis correctas.

Cardiotónicos

El más utilizado es la digoxina. Se administra por vía oral (en los ancianos es peligroso la vía venosa), comenzando a dosis bajas, siendo preferible la dosis única diaria. Se elimina por filtración glomerular, lo que explica la toxicidad en presencia de un bajo aclaramiento renal.

Dado que las formas farmacéuticas sólidas presentan diferencias de biodisponibilidad, no es aconsejable cambiar una marca de digoxina por otra, en un paciente acostumbrado a una preparación determinada.

Diuréticos

Furosemida. Es el diurético que más se emplea en los ancianos con fallo renal, ya que sólo responden a altas dosis de furosemida.

Hipnóticos

Benzodiazepinas

Pueden clasificarse según su semivida plasmática y su duración de acción.

1. De acción larga (diazepam, clordiazepóxido, flurazepam), que pueden acumularse en pacientes ancianos, produciendo somnolencia diurna, confusión y un mayor riesgo de caídas.
2. De acción intermedia (lorazepam y tepazepam), que presentan menos tendencia a acumularse en los pacientes de edad avanzada.
3. De acción corta (triazolam o el oxazepam), que aunque presenten menos tendencia a acumularse que los anteriores, deben emplearse con precaución, ya que se ha demostrado un aumento de la susceptibilidad a presentar alteraciones de memoria en personas mayores que toman triazolam. Se utilizan para tratar procesos de ansiedad o insomnio, aunque ocasionalmente pueden ser prescritos para disminuir la agitación en pacientes con demencia. Aunque las benzodiazepinas pueden ofrecer un claro beneficio a corto plazo, a menudo pierden su efecto cuando se emplean durante períodos más prolongados.

Se ha establecido una relación entre el uso de psicofármacos en general y la disminución de la función sensitiva motora, con caídas en personas mayores.

Antiparkinsonianos

Levodopa. Está indicada en ancianos con hipocinesia, pero el temblor no suele mejorar. No en el parkinsonis-

mo inducido por fármacos y se ha de comenzar con dosis muy bajas.

Analgésicos

Pentazocina. Su efecto analgésico es inferior al de la morfina, pero presenta menos efectos adversos (no afecta a la pupila y no produce espasmo de los conductos biliares y pancreáticos), aunque puede ocasionar alucinaciones, pesadillas en los sueños y alteraciones psíquicas. Hay una serie de consideraciones que deben tenerse en cuenta: la asociación con otra medicación no opiácea (analgésicos menores, antidepresivos, antiinflamatorios) debe hacerse con sumo cuidado en los ancianos, ya que existe peligro de caídas por hipotensión y son más sensibles a los efectos depresores respiratorios. En los ancianos es posible que aparezcan tolerancia y dependencia física, pero la adicción es muy infrecuente.

Ácido acetilsalicílico. Los ancianos abusan más de su consumo y lo toman habitualmente como energizante por las mañanas, sedante por la noche, analgésico de primera elección o como antiagregante plaquetario. En la actualidad se estudia la posibilidad de que 40 mg en días alternos logren el efecto antiagregante deseado en los ancianos.

Neurolepticos antipsicóticos

Fenotiazinas (tioridazina). Tiene pocos efectos extrapiramidales y buena tolerancia. Está indicada en la agitación, psicosis paranoide y alucinaciones. Es necesario vigilar la aparición de hipotensión postural y cambios en el electrocardiograma (alargamiento del espacio QT, alteraciones de la onda T).

Butirofenonas (haloperidol). Provoca graves efectos extrapiramidales, por lo que deben vigilarse las dosis.

Risperidona. Antipsicótico atípico de pocos efectos secundarios (insomnio y ansiedad al principio del tratamiento), además de cefaleas y efectos extrapiramidales. Desaconsejado el manejo de vehículos y maquinarias especiales.

Antagonistas del calcio

Nifedipino. Indicado como antianginoso y sin embargo más útil como vasodilatador periférico e hipotensor por la producción de taquicardias reflejas. De gran eficacia en pacientes ancianos. Está contraindicada en la insuficiencia hepática.

Otros

Colirios. Algunos contienen fenilefrina, con acción dilatadora pupilar, por lo que ha de tenerse en cuenta para no confundir con un signo de enfermedad neurológica. Antes de la exploración de fondo de ojo es preferible dilatar la pupila con fenilefrina al 2,5% que no afecta a la acomodación ni emborrona la visión de cerca, pero no

debe hacerse en ojos con tendencia al glaucoma agudo, así como ancianos con diabetes, hipertensión, cardiopatía e hipertiroidismo. Tampoco deben aplicarse los corticoides en colirios, ya que pueden alcanzar una alta concentración en el segmento anterior del ojo y la córnea quedando riesgo de infecciones externas.

Laxantes. En general, los laxantes están indicados en ancianos activos que no presentan inmovilidad por accidente cerebrovascular, síndrome multiinfarto o encamamiento prolongado, siendo en estos casos más recomendable utilizar enemas de limpieza de forma periódica, pues los laxantes pueden agravar el impacto fecal que tan frecuentemente se presenta.

CUIDADOS DE ENFERMERÍA

Los problemas más frecuentes derivados del consumo de fármacos entre la población anciana son la polimedición y la automedicación.

El personal de enfermería debe proporcionar información sobre la medicación al anciano, familiares o personas próximas, insistiendo sobre los posibles efectos adversos, así como en la comunicación de la aparición de éstos al médico y/o la enfermera. Además, la posibilidad de presentar reacciones adversas es mayor en ancianos que en adultos, en ancianos que toman varios medicamentos a un mismo tiempo, en mujeres ancianas que en hombres y en ancianos con poco peso y con problemas de disminución de la función renal, irrigación periférica, en especial perfusión cerebral y ventilación pulmonar.

Por ello, se sugieren algunas consideraciones que se deben tener en cuenta en la planificación de cuidados para ayudar a cumplir el tratamiento:

Controlar el tratamiento. Además de obtener información sobre el consumo de fármacos que lleva a cabo en la actualidad, conviene contrastarla y programar visitas en el centro de salud o en el propio domicilio. Resulta muy útil la tarjeta de medicación, donde se anotan todos los fármacos que toma, cuándo se inicia la administración, cuándo debe terminar, horario y forma de tomarlos. Es conveniente sea el propio anciano quien conserve esta tarjeta.

Facilitar al anciano la comprensión del tratamiento. En primer lugar se hará una valoración completa de las capacidades intelectuales, físicas y ambientales, así como de las condiciones familiares y de la vivienda del anciano. Después se darán explicaciones teniendo en cuenta que la persona mayor tiene más dificultades que el adulto para entender o retener la información que se le da al mismo tiempo.

Facilitar el cumplimiento del tratamiento. La enfermera debe revisar periódicamente con el propio anciano o con la persona más próxima el régimen terapéutico que debe seguir hasta finalizar el tratamiento. Con ello puede detectarse cualquier incorrección en las dosis, horarios o

forma de tomar la medicación, y, si es preciso, adoptar nuevas formas que faciliten al anciano el mejor cumplimiento terapéutico.

Además, la enfermera valorará el alcance de las limitaciones del anciano; así, en los casos de déficit de memoria pondrá en marcha una serie de medidas que facilitarán un seguimiento correcto:

1. Etiquetar los envases de forma que resulte fácil su identificación y diferenciación, debiendo constar el nombre, su utilidad, la dosis y horario de administración.
2. Valorar con el anciano los horarios de sus actividades diarias y comidas con el fin de adecuar las tomas a su ritmo cotidiano y hábitos de alimentación.
3. Confeccionar una gráfica de la medicación, que conviene diseñar en colaboración con el anciano y de acuerdo a sus necesidades, de forma que le facilite tanto recordar el medicamento, dosis y horario, como confirmarle que lo ha realizado, ya que deberá marcarlo cada vez que tome la dosis. El diseño de la gráfica debe incluir: nombre del fármaco, indicación, características externas (forma, color), horario de tomas, instrucciones para tomar el fármaco, así como precauciones en caso de aparición de efectos adversos. En caso de que el anciano no sepa leer o tenga dificultad para ello, se puede acordar el diseño por medio de colores y dibujos, y se recomienda colocar la tabla en un lugar visible y próximo a los medicamentos para recordar el horario de las tomas. En personas que viven solas suele ser útil utilizar un despertador.

Si la dificultad del anciano estriba en la manipulación de los medicamentos, como en el caso de los temblores, artritis, etc., las medidas que hay que tomar serán:

1. Para los envases que disponen de tapones de seguridad, puede cambiarse el tapón por otro de tipo corriente, evitando cambiar el envase para que no haya errores.
2. En los fármacos de presentación líquida puede utilizarse un adaptador de botella y la jeringa de medicación oral. Otra posibilidad es el llenado de los vasitos por otra persona para un período determinado. Estos vasitos están graduados y son de distintos colores, y se tapan y destapan con facilidad.
3. El uso de utensilios como los cortapastillas o los trituradores de pastillas pueden ser útiles en algunos casos.
4. Los dispositivos dosificadores para jeringuillas facilitan la medicación precisa de la dosis de insulina.
5. La lente de aumento sirve a los ancianos con déficit de visión para leer las marcas de la jeringa, es de material de plástico y se adapta al cuerpo de ésta.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- García M, Torres MP, Ballesteros E. *Enfermería Geriátrica*. Barcelona: Masson; 2000.
- Lilley A. *Farmacología en Enfermería*. Madrid: Harcourt; 2000.

Metlay JP, Cohen A, Polsky D, Kimmel SE, Koppel R, Hennessy S. Medication safety in older adults: home-based practice patterns. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:976-82.

Mosquera JM, Galdós P. *Farmacología Clínica para Enfermería.* 3.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2001.

Schnipper JL, Kirwin JL, Cotugno MC, Wahlstrom SA, Brown BA,

Tarvin E, et al. Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization. *Arch Intern Med.* 2006;166:565-71.

Windham BG, Griswold ME, Fried LP, Rubin GS, Xue QL, Carlson MC. Impaired vision and the ability to take medications. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:1179-90.



CASOS CLÍNICOS

- 159.** En un anciano con insuficiencia cardíaca congestiva, que debe tomar digoxina para mejorar la contractilidad cardíaca, furosemida para eliminar los líquidos retenidos, cloruro potásico para reponer el potasio perdido debido a la acción del diurético, ¿qué medidas tomaría para que el anciano haga una correcta administración de su polimedicación?
- 160.** Ante un anciano con un problema grave de visión, que vive solo y con diabetes dependiente de insulina, ¿qué pautas seguiría para que el propio anciano se administre correctamente la insulina?
- 161.** Nos avisan para visitar, a domicilio, a un anciano de 78 años, en tratamiento por pluripatología, porque ha presentado la segunda caída en los dos últimos días. Al valorarlo nos encontramos con pequeñas pérdidas de la integridad cutánea, intranquilidad, confusión, pérdida de memoria y estreñimiento. En tu visita como enfermero, ¿cuál sería tu plan de actuación?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

- 355. Entre los factores relacionados con el aumento de la incidencia de reacciones adversas a los medicamentos en los ancianos, están:**
- Presencia de múltiples enfermedades.
 - Automedicación.
 - Mantenimiento prolongado de tratamientos.
 - Solo la alteración farmacocinética y farmacodinámica.
 - Las opciones a), b) y c) son correctas.
- 356. Las medidas que deben tomarse para facilitar el cumplimiento del tratamiento en un anciano con déficit de memoria serán:**
- Valorar la capacidad de aprendizaje y memoria para poder actuar en función de esas capacidades.
 - Adaptar horarios de administración a las actividades cotidianas del anciano y comidas, sin tener en cuenta el horario de sueño.
 - Elaborar claves que ayuden a una correcta identificación y administración autónoma del tratamiento, como símbolos, colores, envases, etc.
 - Las opciones a) y c) son correctas.
 - Las opciones a) y b) son correctas.
- 357. De los siguientes cambios fisiológicos relacionados con la edad que podrían influir en la distribución del fármaco, están:**
- Una reducción de la proporción de agua orgánica y de la masa muscular y paralelamente un aumento de la proporción de grasa corporal.
 - Aumento del pH gástrico.
 - Concentración de proteínas plasmáticas disminuidas.
 - Disminución del flujo sanguíneo intestinal.
 - Las opciones a) y c) son correctas.

358. Los factores que influyen en la respuesta del anciano a las medidas terapéuticas son:

- a) Modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.
- b) Hábitos dietéticos.
- c) Automedicación.
- d) Las opciones a), b) y c) son correctas.
- e) Sólo la opción a) es correcta.

359. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?:

- a) Todas las sulfonilureas pueden producir hipoglucemia grave e inesperada, incluso cuando se administran a dosis correctas.
- b) Sólo pueden producir hipoglucemias leves.
- c) Las hipoglucemias se producen en situaciones de disminución de la ingestión de alimentos, particularmente si se asocia con alcohol.
- d) Las opciones a) y c) son correctas.
- e) Ninguna afirmación es correcta.

360. En relación con el problema de la automedicación, ¿cuál de las siguientes afirmaciones no es correcta?:

- a) Las mujeres ancianas consumen mayor cantidad de medicamentos analgésicos y tranquilizantes por cuenta propia.
- b) El porcentaje de automedicación es mayor entre los ancianos de un nivel cultural elevado.
- c) La automedicación es más frecuente entre la población anciana que en otros grupos de edad.
- d) El problema de la automedicación está muy ligado al de la pluripatología.
- e) El abuso de la automedicación es más frecuente en el medio rural.

URGENCIAS TOXICOLÓGICAS

S. Ramos Linares, C.M. Díaz Hernández y J.M. Pérez Rodríguez

OBJETIVOS

- Contrastar la eficacia de diferentes técnicas empleadas en el manejo del paciente intoxicado.
- Revisar las bases farmacológicas del tratamiento antitóxico.
- Concienciar al profesional de enfermería sobre la importancia de una actuación rápida ante las intoxicaciones agudas.

INTRODUCCIÓN

Se considera tóxica cualquier sustancia química capaz de producir efectos perjudiciales en el organismo e incluso la muerte. Los signos y síntomas resultantes de la acción de un tóxico sobre el organismo se denominan intoxicación, y se considera que existe una intoxicación aguda cuando aparecen síntomas clínicos tras la exposición reciente a una dosis potencialmente tóxica de una sustancia química.

La intoxicación aguda constituye un problema sanitario en la actualidad y de importancia creciente en España, donde las intoxicaciones originan el 1,72% de las urgencias médicas. Aunque su pronóstico suele ser benigno, de éstas, entre un 5 y un 15% requieren ingreso en la unidad de vigilancia intensiva, y se ha establecido que su mortalidad es de un 1%. El paciente intoxicado requiere atención inmediata, aun cuando el problema parezca trivial en el momento del tratamiento y la evaluación inicial. El deterioro súbito de estos pacientes se debe tomar como la regla, no como la excepción.

TRATAMIENTO

Existen antídotos para muy pocos tóxicos, por lo que el tratamiento de la mayoría de intoxicaciones agudas se basa en: *a)* medidas generales de mantenimiento de las funciones vitales, con la corrección de las alteraciones producidas por el tóxico, y *b)* medidas dirigidas a impedir la acción del tóxico. La instauración del tratamiento de las intoxicaciones agudas debe establecerse de forma temprana.

Medidas generales

Este conjunto de medidas tratan de dar soporte a todas aquellas funciones orgánicas que se encuentran afectadas por acción directa o indirecta del tóxico y que son: *a)* soporte respiratorio (asegurar la permeabilidad de la vía aérea y valorar la función respiratoria [hipoventilación, paro respiratorio, hiperventilación]); *b)* soporte hemodinámico (hipotensión, hipertensión, *shock*); *c)* soporte neurológico (coma etiología conocida o no, convulsiones), y *d)* soporte renal.

Medidas para impedir la absorción del tóxico

Las medidas para prevenir la absorción dependen de la vía de exposición al tóxico. La vía más frecuente en las intoxicaciones es la oral.

Emesis forzada

Los métodos utilizados para inducir el vómito son: *a*) estímulo mecánico de la faringe; *b*) jarabe de ipecacuana: emético de amplia utilización en el mundo anglosajón. No está comercializado en España, por lo que debe prepararse como fórmula magistral. Los principios activos son la emetina y la cefalina que actúan estimulando el centro emético. Induce el vómito en el 85% de los niños, y su eficacia es algo menor en el adulto. La eficacia de este preparado disminuye transcurrida 1 h de la ingestión del tóxico. En la tabla 61-1 se detallan las dosis de jarabe en función de la edad, y *c*) la apomorfina (sustancia dopaminérgica) estaría justificada en pacientes que se nieguen a tomar el jarabe o a quienes se practique el lavado gástrico; su mayor inconveniente es que puede potenciar una depresión neurológica y/o respiratoria inducida por un tóxico, aunque este efecto puede ser revertido con naloxona. Se encuentra en desuso debido a su toxicidad.

Los efectos adversos que puede presentar la emesis forzada son muy poco habituales, si bien existe el riesgo de aspiración pulmonar del vómito. Las contraindicaciones de la emesis forzada se recogen en la tabla 61-2.

Lavado y aspiración gástricos

Constituye la técnica más empleada en la extracción digestiva alta. Su principal ventaja frente al jarabe de ipecacuana es su utilidad en pacientes inconscientes a quienes previamente se les coloca un tubo endotraqueal. No debe utilizarse tras la ingesta de cáusticos y derivados del petróleo. Entre las complicaciones que puede presentar se encuentran la aspiración bronquial y las lesiones gastroesofágicas.

Eliminación intestinal: adsorbentes y catárticos

Carbón activado. Polvo negro, fino, obtenido por pirólisis de materias orgánicas. Es uno de los agentes más eficaces e inocuos para reducir la absorción de multitud de sus-

TABLA 61-1. Dosificación del jarabe de ipecacuana (JI)

De 6 a 8 meses	5 ml de JI + 50 ml de agua
De 9 a 18 meses	10 ml de JI + 100 ml de agua
De 19 meses a 12 años	15 ml de JI + 150 ml de agua
Adultos	30 ml de JI + 250 ml de agua

TABLA 61-2. Contraindicaciones de la emesis forzada

Ingestión de: Cáusticos Barnices Derivados del petróleo Objetos punzantes
Disminución del nivel de conciencia
Embarazo
Niños menores de 6 meses

tancias químicas. El término adsorción (con *d*) significa que se fijan o adhieren a él. La capacidad de adsorción del carbón activado reside en su extensa superficie y el reducido tamaño de sus partículas y tiene la ventaja de que los cambios de pH no modifican su poder de adsorción. Está disponible en el mercado en presentaciones de 25 y 50 g en polvo seco. Para su preparación se debe añadir agua hasta el nivel indicado en el frasco y agitar vigorosamente hasta obtener una suspensión homogénea, que se administra por vía oral o por sonda nasogástrica. El tratamiento debe establecerse lo más pronto posible tras la ingestión del tóxico, y resulta más eficaz cuando se administra dentro de la primera hora tras la ingestión, si bien su uso puede estar indicado en las primeras 4-6 h. La dosis en adultos es de 50 g y en niños de 1g/kg. La dosis puede repetirse cada 4-6 h. Estudios recientes han demostrado que la utilización únicamente de carbón es más eficaz que el lavado gástrico o el lavado más carbón activado.

En la tabla 61-3 se recogen algunos fármacos en los que el carbón incrementa su extracción.

TABLA 61-3. Fármacos en los que se ha observado un incremento de su extracción por el carbón activado

Carbamacepina
Difenilhidantoína
Digitoxina
Digoxina
Fenilbutazona
Fenobarbital
Imipramina
Isoniacida
Paracetamol
Salicilatos
Teofilina

TABLA 61-4. Antídotos

Intoxicación	Antídoto	Dosis	Observaciones
β_2 -agonistas	Propranolol	0,01-0,03 mg/kg i.v.	Riesgo de broncoespasmo en pacientes asmáticos
<i>Amanita phalloides</i>	Silibilina	25 mg/kg/24 h en 4 administraciones y durante 7 días	Añadir penicilina G Na: 12.500 U/kg/h i.v. durante 7 días
Anticolinérgicos	Neostigmina	0,25 mg vía s.c.	No atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no mejora la sintomatología central. Puede utilizarse otro antídoto: fisostigmina (medicamento extranjero)
Antivitaminas K	Fitometadiona	10-20 mg v.o. o i.m./8 h hasta normalización analítica En casos graves: 20 mg diluidos en SF en perfusión de 60 min	—
Arsénico	Dimercaprol Bal	3-5 mg/kg/4-6 h i.m. durante 3-5 días y posteriormente cada 8-12 h durante 7-10 días o hasta desaparición de síntomas	—
Benzodiazepinas	Flumazenilo	Dosis inicial: 0,3 mg i.v., si no hay recuperación repetir cada minuto nueva dosis de 0,3 mg hasta 3 mg	—
Bloqueadores β	Glucagón	Bolo inicial: 0,05 mg/kg en 1 min, si en 10 min no hay respuesta administrar 10 mg en bolo. Si hay respuesta continuar con perfusión i.v. de 2,5 mg/h	—
Bismuto	Dimercaprol Bal	5 mg/kg/4 h el primer día; 2,5 mg/kg/4 h el segundo; 2,5 mg/kg/12 h el tercero y 2,5 mg/kg/24 h del cuarto al octavo día, i.m.	—
Digoxina, digitoxina y lanatósido C	Anticuerpos Antidigital	Depende si se conoce la cantidad ingerida, o las concentraciones plasmáticas o si ambos datos son desconocidos	80 mg de anticuerpo fijan 1 mg de digoxina
Heparina	Protamina	Administrar 1 mg i.v. por cada 100 U de heparina sódica administrada	Velocidad máxima 50 mg en 10 min
Hierro	Desferoxamina	Dosis prueba: 40 mg/kg i.m. (no > 1 g), si orina rosado continuar con perfusión i.v. de hasta 15 mg/kg/h hasta desaparición del color de la orina	100 mg de desferoxamina se combinan con 8,5 mg de hierro
Hipoglucemiantes	Glucosa 33%	1-2 ml/kg i.v. y repetir cada 1-10 min hasta mejoría	Administrar por otra vía glucosa al 10% para lograr glucemia > 100 mg/dl.
Insecticidas organofosforados	Atropina	Dosis prueba 1 mg i.v., si no signos de atropinización administrar 2-5 mg i.v. cada 10-15 min hasta atropinización	—
	Pralidoxima	Dosis inicial: 1-2 g i.v. en 30 min. Continuar con perfusión i.v. continua de 500 mg/h	Utilizar la atropina como coadyuvante
Mercurio	Dimercaprol Bal	4 mg/kg/4h i.m. durante 48 h, cada 6 h el tercer día y cada 12 h durante 10 días	En intoxicación crónica de elección d-penicilamina 250 mg/6 h v.o. 5-10 días

(continúa)

TABLA 61-4. Antídotos (cont.)

Intoxicación	Antídoto	Dosis	Observaciones
Metanol	Etanol	Dosis inicial: 1 ml de alcohol absoluto por kg del paciente v.o. o i.v., por esta vía se administrará en 15 min Mantenimiento: 0,16 ml/kg/h v.o. o i.v. Si hemodiálisis, duplicar dosis	Si vía i.v., preferentemente central
Opiáceos	Naloxona	Administrar de 0,1 a 0,1 mg hasta mejoría del estado respiratorio, s.c., i.v. o a través de un tubo endotraqueal	—
Paracetamol	N-acetilcisteína	Dosis inicial: 140 mg/kg vía oral o 150 mg/kg i.v. en 15 min Dosis mantenimiento: 70 mg/kg/4 h durante 3 días v.o. o i.v., 50 mg/kg en 4 h y continuar con 100 mg/kg en 16 h	La administración oral puede ocasionar vómitos y la vía i.v. presenta riesgo de reacciones alérgicas
Plomo	EDTA	25-75 mg/kg/día i.v. durante 5 días	En casos graves administrar previamente una dosis única de dimercaprol 3 mg/kg
Talio	Azul de Prusia	1 g/4 h v.o.	Añadir catárticos

i.m.: vía intramuscular; i.v.: vía intravenosa; s.c.: vía subcutánea; SF: suero fisiológico; v.o.: vía oral.

En relación con sus contraindicaciones y riesgos hay que señalar que la indicación de dosis única de carbón activado abarca prácticamente a todos los tóxicos. Las únicas excepciones la constituyen los alcoholes (etanol, metanol o etilenglicol), cianuro, metales (hierro, litio o plomo), potasio, ácido bórico, derivados del petróleo, ácidos y álcalis, ya que en éstos no disminuye la absorción. Tampoco se debe administrar si hay un íleo o hipoperistaltismo manifiesto. La toxicidad del carbón activado es muy baja, por lo que es un tratamiento bastante inocuo. Con cierta frecuencia produce estreñimiento y raramente vómitos.

Catárticos. Tienen su indicación como terapia adyuvante al carbón activado, para evitar el estreñimiento producido por el carbón y facilitar su expulsión. Activan el peristaltismo al retener agua por efecto osmótico. En el mundo anglosajón el catártico más utilizado es el sulfato de magnesio y el sorbitol. Están contraindicados en niños menores de 1 año, ingesta de cáusticos y corrosivos, diarrea, insuficiencia renal y ausencia de ruidos intestinales.

Métodos para extraer el tóxico absorbido del organismo

Los tóxicos pueden ser eliminados fisiológicamente del organismo por vía respiratoria, hepática y renal. En la práctica se puede actuar incrementando la eliminación renal y también interfiriendo en la circulación enterohepática mediante el lavado gastroduodenal continuado. Otra opción es la utilización de métodos depurativos extrarrenales. Las indicaciones de la depuración renal y extrarrenal de un producto tóxico depende siempre de dos condiciones: *a)* las características físico-químicas y tóxico-

cinéticas, que deben permitir su extracción en cantidades significativas antes de su metabolización, o la extracción de sus metabolitos activos, y *b)* las características de la intoxicación, es decir, la valoración del estado clínico del paciente, de la dosis de tóxico ingerida, y de la capacidad de depuración espontánea.

Depuración renal

Se basa en la utilización de técnicas de hidratación y/o alcalinización de la orina, con el objetivo de aumentar la eliminación del tóxico. Es aplicable únicamente para compuestos que se comporten como ácidos o bases débiles. La acidificación de la orina aumentará la eliminación de las bases, mientras que la alcalinización favorecerá la eliminación de los ácidos.

Existen cuatro técnicas de depuración renal: *a)* diuresis alcalina; *b)* diuresis forzada alcalina; *c)* diuresis forzada neutra, y *d)* diuresis forzada ácida (en desuso). El empleo de estas técnicas puede dar lugar a complicaciones, como sobrecarga de líquidos, edema pulmonar y cerebral y alteraciones electrolíticas y del equilibrio ácido-base.

Los datos analíticos que deben conocerse previamente son: electrolitos, creatinina plasmática, glucemia, pH en sangre y orina, y concentraciones plasmáticas del tóxico.

El paciente debe tener una vía central para la medición de la presión venosa central y se deben controlar la diuresis y el pH urinario cada hora.

Depuración extrarrenal

Existen distintas técnicas de depuración extrarrenal: hemodiálisis, hemofiltración, hemoperfusión, hemodiafiltración, plasmaféresis y exanguinotransfusión.

Las indicaciones de estas técnicas son limitadas, por la situación clínica del paciente y por el tipo de intoxicación.

Utilización de un antídoto como tratamiento específico

Los antídotos son sustancias que antagonizan o neutralizan los efectos de un tóxico. Se dispone de antídotos para un reducido número de tóxicos, y algunos de ellos presentan efectos secundarios graves, por lo que su utilización es limitada. Además de su administración, se deben aplicar las medidas generales señaladas previamente.

Los antídotos pueden actuar a través de varios mecanismos de acción: *a)* competencia con el tóxico por su unión al receptor, actuando como antagonistas puros. Es el caso del flumazenilo en la intoxicación por benzodiazepinas, la naloxona en la sobredosis de opiáceos, los β -adrenérgicos para los bloqueadores β , etc.; *b)* formando un complejo inerte con el tóxico, como los quelantes de los metales pesados y los anticuerpos digtálicos; *c)* frenando la formación de metabolitos tóxicos, como el etanol en las intoxicaciones por metanol o etilenglicol; *d)* acelerando la desaparición de metabolitos tóxicos, como la N-acetilcisteína en la intoxicación por paracetamol, y *e)* revirtiendo la función alterada o bloqueada por el tóxico, como hace el azul de metileno en las metahemoglobinemias (reduciendo la metahemoglobina a hemoglobina). Aunque no es muy elevado el número de antídotos de que se dispone, su eficacia es alta si la indicación es correcta y su administración temprana.

Los antídotos de eficacia comprobada (tabla 61-4) deben ser la terapia prioritaria en una intoxicación aguda, teniendo en cuenta sus posibles efectos adversos y siempre acompañados de las medidas de soporte.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Cooney D. Activated charcoal in medical applications. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1995.
- Dueñas A. Intoxicaciones agudas en medicina de urgencia y cuidados críticos. Barcelona: Masson; 1999.
- Felices F, Nogué S, Carrillo A, Marruecos L. Utilización de antídotos. En: Felices F, Nogué S, Civeira E, editores. Medicina Intensiva práctica. Madrid: Idepsa; 1993. p. 17-38.
- Forneiro J. Los antídotos y otros productos antitóxicos. Madrid: Ela; 1994.
- Marruecos L. Tratamiento de las intoxicaciones. En: Marruecos L, Nogué S, Nolla J, editores. Toxicología clínica. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica; 1993. p. 41-55.
- Mateu J. Toxicología Médica. En: Mateu J, editor. Barcelona: Doyma; 1994.
- Nogué S, Felices F, Marruecos L. Bases del tratamiento de las intoxicaciones agudas. En: Felices F, Nogué S, Civeira E, editores. Medicina Intensiva práctica. Madrid: Idepsa; 1993. p. 1-16.
- Nogué S, Munné P, Soy D, Milla J. Disponibilidad, utilización y coste de los antídotos en Cataluña. Med Clin (Bar). 1998;110:609-13.
- Nogué S, Muro N, Munné P, Codina C, Ribas J. Botiquín de antídotos. Una propuesta en función del nivel asistencial. Emergencias. 1993;5:281-92.
- Villalba D, Agudo MA, Chavernas S, Valverde E. Usos y abusos del jarabe de ipecacuana: revisión. Farm Clin. 1991;9:42-54.



CASOS CLÍNICOS

- 162.** Mujer de 43 años que es llevada a urgencias tras la ingestión voluntaria de benzodiazepinas y antidepresivos tricíclicos 8 h antes. La paciente presenta al ingreso disminución marcada del nivel de conciencia. Describir el tratamiento que debe instaurarse en este caso.
- 163.** Varón de 32 años traído a urgencias tras ser encontrado en coma en su domicilio. En la exploración física se detecta: pupilas en posición media y normorreactivas; taquipneico, a 42/min, sin tiraje intercostal, con respiración de Kussmaul. La exploración cardiocirculatoria y abdominal resultaron anodinas. Estudio radiológico de tórax y abdomen: normal. Datos de laboratorio: *gasometría arterial*, pH 7,22; pO_2 : 122 mmHg; pCO_2 : 19 mmHg; HCO_3^- : 5,2 mEq/l; AG = 22; bicarbonato: -24,5 mEq/l. El resultado de los análisis toxicológicos obtenido 4 h después del ingreso hospitalario constató una concentración de etilenglicol de 2,7 g/l, siendo negativo para el resto de tóxicos. Describir el tratamiento que debe instaurarse en este paciente.
- 164.** Varón de 30 años de edad, con antecedentes de tabaquismo, alcoholismo, adicto a drogas por vía parenteral desde hace 8 años. Es llevado a urgencias por intento de suicidio. En la exploración física se encuentra: coma profundo (un 7 en la escala de Glasgow), taquicárdico (frecuencia cardíaca de 118/min.), respiración superficial (frecuencia respiratoria de 36/min, hipertenso (presión arterial de 165/105 mmHg). La familia aporta varios blister vacíos de comprimidos de alprazolam de 0,5 mg.

AG: gradiente alvéolo-arterial de oxígeno.



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

361. Entre las contraindicaciones de la emesis forzada se encuentra:

- a) Ingestión de cáusticos.
- b) Ingestión de objetos punzantes.
- c) Disminución del nivel de conciencia.
- d) Embarazo.
- e) Niños mayores de 6 meses.

362. El flumazenilo es el antídoto específico en la intoxicación por:

- a) Benzodicepinas.
- b) Insecticidas organofosforados.
- c) Bismuto.
- d) Arsénico.
- e) Opiáceos.

363. En la intoxicación por insecticidas organofosforados, como antídoto debe utilizarse:

- a) Glucosa.
- b) Dimercaprol.
- c) Desferoxamina.
- d) Atropina y pralidoxima.
- e) EDTA.

364. Entre las medidas generales de soporte de funciones afectadas por acción del tóxico se encuentran:

- a) Soporte respiratorio.
- b) Soporte hemodinámico.
- c) Soporte neurológico.
- d) Soporte renal.
- e) Todas las respuestas anteriores son correctas.

365. En una intoxicación por paracetamol, el antídoto específico es:

- a) N-acetilcisteína.
- b) Etanol.
- c) Naloxona.
- d) Dantroleno.
- e) Oximas.

366. La utilización de carbón activado no es útil en la intoxicación por:

- a) Derivados del petróleo.
- b) Digoxina.
- c) Paracetamol.
- d) Salicilatos.
- e) Fenobarbital.

URGENCIAS CARDIOVASCULARES

S. Ramos Linares, J.A. de la Rubia de la Rubia, y J.M. Pérez Rodríguez

OBJETIVOS

- Conocer los fármacos habitualmente utilizados en urgencias cardiovasculares.
- Conocer la forma de administración de los fármacos que se utilizan en las enfermedades cardiovasculares.
- Conocer y detectar, de forma temprana, las reacciones adversas que pueden provocar los fármacos que se administran en urgencias cardiovasculares.

INTRODUCCIÓN

Las urgencias cardiovasculares son contempladas habitualmente por los profesionales sanitarios como una situación clínica extremadamente alarmante ante el temor de la muerte súbita. Las causas de urgencias más relevantes del sistema cardiocirculatorio son: *shock*, insuficiencia cardíaca, edema agudo de pulmón, cardiopatías isquémicas (angina de pecho e infarto agudo de miocardio [IAM]), arritmias y la parada cardiorrespiratoria.

SHOCK

El *shock* es un síndrome de insuficiencia circulatoria que produce hipoperfusión tisular caracterizado por el desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno. Afecta a todos los tejidos, pero principalmente a los órganos críticos, tales como corazón, riñón o cerebro. Existen diferentes tipos de *shock*: hipovolémico, cardiogénico y vasomotor: anafiláctico, séptico y neurógeno.

Tratamiento

El tratamiento del *shock* dependerá de cuál ha sido su causa y se basa en: *a*) corrección de la volemia (administración de volumen); *b*) utilización de fármacos vasoactivos; *c*) tratamiento de la causa desencadenante (anafilaxia, sepsis, cardiopatía, hemorragia, etc.); *d*) corregir la acidosis, y *e*) facilitar la oxigenación de los tejidos (comprobar la permeabilidad de la vía respiratoria y proceder a su aislamiento si procede, o mediante la utilización de gafas o mascarilla para satisfacer la demanda de oxígeno a los tejidos).

Corrección de la volemia. Se llevará a cabo mediante la administración de fluidos, cuyas dosis dependerán del tipo de *shock*, de las necesidades del paciente y de su respuesta al tratamiento. Se puede realizar con sustancias de diferente composición: cristaloides (sustancias electrolíticas, tales como ClNa al 0,9%, lactato de Ringer, soluciones salinas hipertónicas), coloides (naturales como plasma y albúmina, y sintéticos como gelatinas, hidroxietilalmidón y dextranos, que por su capacidad osmótica mantienen el

volumen plasmático) y sangre (la cantidad dependerá de las pérdidas hemáticas).

Utilización de fármacos vasoactivos. Siempre que no se consiga mantener la estabilidad hemodinámica con la administración de líquidos se administrará: dopamina (a dosis $\beta = 2-10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, con efectos inotrópicos, diuréticos y mejora del gasto cardíaco, y a dosis $\alpha > 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, para mantener la presión arterial), dobutamina (con efectos inotrópicos y disminución de las resistencias vasculares, siendo más eficiente para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca, al actuar sobre los receptores β disminuyendo la poscarga y aumentando el gasto cardíaco; las dosis habituales oscilan entre 5 y $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), noradrenalina (tiene un efecto vasopresor e inotrópico, y aumenta la presión arterial y sus dosis habituales se encuentran entre 0,1 y $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.)

Corrección de la acidosis. Se administrará bicarbonato 1 M, según el pH.

Cuidados de enfermería

Estos fármacos se administrarán, obligatoriamente, en perfusión continua (bombas de infusión), pues en cuanto se detiene su administración cesa su efecto terapéutico. Se evitarán vías periféricas en lo posible, debido a la gran vasoconstricción e isquemia que pueden producir, y se administrarán por vía venosa central. Se vigilará que no se produzca extravasación y se valorará, frecuentemente, la perfusión periférica (cianosis), pues a dosis altas pueden producir necrosis.

En relación con la noradrenalina, la perfusión debe ser continua, pues cualquier interrupción puede producir hipotensión grave e inmediata.

Los efectos adversos de estos fármacos son principalmente: taquicardia, arritmias, dolor precordial, aumento del consumo de oxígeno y vasoconstricción periférica (a dosis α).

Se diluyen en suero glucosado o fisiológico (nunca con alcalinos) al volumen y concentración que se prescriba. Se debe conocer en todo momento la dosis que se administra, en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, para valorar los posibles efectos α , β o diuréticos que se desencadenen.

Se realizará un estricto control hemodinámico: electrocardiograma, presión arterial, presión venosa central, diuresis ($> 30 \text{ ml}/\text{h}$), presión arterial pulmonar (PAP), presión capilar pulmonar (PCP) y gasto cardíaco (si se le coloca un catéter de Swan-Ganz).

SHOCK ANAFILÁCTICO

Se trata de un *shock* vasomotor causado por reacciones a diferentes sustancias: fármacos, picaduras de insectos, alimentos, etcétera.

Tratamiento

Consiste en: *a*) soporte ventilatorio; *b*) soporte circulatorio; *c*) reposición de volumen intravenoso para com-

pensar el déficit de presión intravascular (coloides o cristaloides); *d*) administración de antihistamínicos y glucocorticoides, y *e*) reanimación cardiopulmonar si procede.

Soporte ventilatorio. Hay que permeabilizar la vía respiratoria, incluyendo la intubación orotraqueal si fuera necesario. Se aplicará oxigenoterapia al 100%, aminofilina (inicialmente $6 \text{ mg}/\text{kg}$ y continuar con perfusión intravenosa $0,5-0,9 \text{ mg}/\text{kg}/\text{h}$) y β -agonistas vía inhalatoria (salbutamol, fenoterol en aerosol).

Soporte circulatorio. La adrenalina, primer medicamento que debe utilizarse con efectos antagonizantes de la vasodilatación provocada por la histamina, ya que produce vasoconstricción y broncodilatación. Se administra por vía subcutánea a una dosis de $0,5 \text{ mg}$, repitiéndose la dosis cada 5-10 min y después, si es necesario, perfusión continua. Si existe gran riesgo de parada cardiopulmonar se administrará por vía intravenosa 1 mg diluido en 10 ml de suero fisiológico a pasar en 10 min y se continuará con $1-4 \mu\text{g}/\text{min}$ en perfusión continua. Si no es posible canalizar una vía venosa se administrará $0,5 \mu\text{g}/\text{kg}$ por vía endotraqueal, con dosis 2-3 veces superiores a las parenterales y diluida al 1:10.000; noradrenalina ($0,1$ y $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$); dopamina (para mantener la presión arterial). No se usará isoproterenol, pues provoca vasodilatación.

Administración de antihistamínicos H_1 . Dextroclorofeniramina ($10-40 \text{ mg}$ por vía intravenosa). Se duda de su efectividad en el *shock* anafiláctico.

Administración de glucocorticoides a altas dosis. Disminuyen el edema y antagonizan la histamina. Se administra hidrocortisona ($500 \text{ mg}/6 \text{ h}$ por vía intravenosa), pero su efecto se produce a las 3-4 h.

Cuidados de enfermería

Éstos incluyen: *a*) identificar el agente causal (nos orientará hacia las medidas que tomar); *b*) canalizar una o dos vías venosas de buen calibre, de forma temprana, para facilitar la administración de líquidos y fármacos, y en caso grave no se administrarán los fármacos por vía subcutánea o intramuscular porque, debido a la hipoperfusión periférica, la absorción es errática; *c*) administrar adrenalina subcutánea. Existen en el mercado jeringas precargadas con 1 mg de adrenalina para su administración temprana; *d*) extraer agujijones en caso de picadura de himenópteros y aplicar frío local, ya que disminuye la absorción, prurito y dolor; *e*) limpiar con antiséptico incoloro; *f*) indicar al afectado que no haga ningún tipo de ejercicio, y así evitar que el tóxico se extienda con mayor rapidez, y *g*) monitorización hemodinámica del paciente incluyendo presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, saturación de O_2 y gasometrías en el medio hospitalario para valorar el efecto del tratamiento vasopresor y sus posibles efectos secundarios.

INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA Y EDEMA PULMONAR AGUDO

La insuficiencia cardíaca es la incapacidad del corazón para mantener el gasto cardíaco y satisfacer las necesidades metabólicas del organismo. Se pueden clasificar en: insuficiencia cardíaca izquierda, derecha, global o congestiva. En la insuficiencia cardíaca izquierda, la incapacidad de contracción miocárdica para mantener un correcto volumen sistólico provoca un aumento retrógrado de la presión hacia la aurícula izquierda, arterias pulmonares y capilares pulmonares. Este proceso justifica sus síntomas clásicos: disnea, ortopnea, taquicardia, taquipnea, fatiga y, en casos graves por invasión del espacio alveolar, se produce clínica de edema agudo de pulmón. Por este proceso fisiopatológico común estudiaremos, conjuntamente, el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y el edema agudo de pulmón.

Tratamiento

El tratamiento depende de la causa que provoca la insuficiencia y pretende mejorar el gasto cardíaco y la congestión pulmonar y, de esta forma, disminuir el edema pulmonar, la disnea y mejorar la oxigenación celular. El tratamiento se basa en la administración de fármacos que: *a)* disminuyan la precarga; *b)* mejoren la contractilidad; *c)* disminuyan la poscarga, y *d)* mejoren la función respiratoria.

Disminución de la precarga. Diuréticos (furosemida 40 mg en bolo intravenoso repetibles según respuesta o administración del fármaco en perfusión continua) venodilatadores (nitroglicerina en perfusión continua, 10-50 mg/min, en incremento de dosis hasta conseguir el efecto deseado; se utiliza si no existe hipotensión) y antagonistas del Ca^{2+} (nifedipino 10 mg sublingual), siempre que no exista una disminución del nivel de conciencia.

Mejorar la contractilidad. Dopamina (en perfusión continua, si se presenta hipotensión, y en dosis progresivas según respuesta), dobutamina (disminuye la PCP por vasodilatación, 1-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) y otros fármacos inotrópicos (digoxina por vía intravenosa, 0,250-0,500 mg en bolo durante 5 min y 0,250 mg/4 h hasta 1 g). Entre los fármacos que mejoran la contractilidad del músculo cardíaco, tenemos los que lo hacen incrementando los niveles de AMPc por inhibición de la fosfodiesterasa, lo que contribuye a disminuir el consumo de oxígeno y la presión de llenado ventricular (milrinona, dosis de choque de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en bolo, y luego perfusión continua de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

Disminución de la poscarga. Vasodilatadores tipo antagonistas del Ca^{2+} (nifedipino, 10 mg sublingual), inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (captopril 25-50 mg/6-8 h, y enalapril 5-10 mg/12 h por vía oral o nitroprusiato 0,15-0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, aumentándose hasta conseguir efecto terapéutico; se administra en casos de insuficiencia mitral o aórtica, IAM e hipertensión arterial).

En el caso de la morfina, si la insuficiencia se complica con edema pulmonar agudo, tiene efectos ansiolíticos y es vasodilatador arterial y venoso. Se administrará en dosis de 4 mg en bolo, y de 1-10 hasta 15-20 mg en 30 min.

Soporte respiratorio. Se administrarán broncodilatadores, oxigenoterapia y ventilación mecánica invasiva o no invasiva, según gasometría y situación clínica.

Cuidados de enfermería

Controlar la administración continua y regular de todos los fármacos administrados por vía intravenosa (bomba de perfusión). Se evitará administrar otros fármacos por la vía por la que se perfunden fármacos vasoactivos. En la tabla 62-1 se recogen recomendaciones para la administración de fármacos utilizados en la insuficiencia cardíaca congestiva y el edema pulmonar agudo.

Se realizará monitorización hemodinámica para controlar la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la diuresis, la presión venosa central, PAP y el gasto cardíaco (si tiene colocado un catéter de Swan-Ganz), para comprobar la efectividad del tratamiento.

ANGINA DE PECHO

Es un síndrome caracterizado por la aparición de dolor retroesternal debido a que las arterias coronarias aportan un flujo sanguíneo insuficiente para cubrir las necesidades de oxígeno del miocardio; esto conlleva una situación de insuficiencia e isquemia en la pared muscular cardíaca, se liberan catecolaminas que aumentan la frecuencia cardíaca y producen vasoconstricción periférica. La persistencia de la isquemia y estimulación adrenérgica producen aumento de la precarga y poscarga y disminución de la contractilidad, pudiendo provocar insuficiencia cardíaca, arritmias y parada cardiorrespiratoria.

Tratamiento

El tratamiento farmacológico de urgencia pretende aumentar el flujo coronario, disminuir la demanda de oxígeno, mejorar la contractilidad y disminuir la poscarga.

En la tabla 62-2 se relacionan los fármacos más utilizados en el tratamiento de la angina de pecho.

Cuidados de enfermería

Se observará aparición de reacciones adversas de los vasodilatadores, cefaleas e hipotensión. Habitualmente para el tratamiento de la cefalea es suficiente el tratamiento con un analgésico menor.

Se vigilará especialmente a los pacientes tratados con bloqueadores β y en aquellos con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), ya que pueden producir broncoconstricción y bradicardia. Se retirarán de forma gradual. El propranolol se debe proteger de la luz.

TABLA 62-1. Administración de fármacos en insuficiencia cardíaca congestiva y edema pulmonar agudo

Fármaco	Recomendaciones en la administración
Potasio	<ul style="list-style-type: none"> No administrar en bolo Diluir y administrar a 20 mEq/h como máximo
Nitroglicerina	<ul style="list-style-type: none"> Proteger de la luz Utilizar recipientes de vidrio o plásticos no absorbentes Diluir en SF o SG al 5% Estabilidad dilución: 96 h a temperatura ambiente o 7 días en nevera
Digoxina	<ul style="list-style-type: none"> Administración directa en ≥ 5 min o diluida en SF, SG al 5% o API Preparar la dilución en el momento de su uso La vía i.m. produce irritación local y efectos poco predecibles, sólo utilizar si no es posible vía oral o i.v.
Nifedipino	<ul style="list-style-type: none"> Administrar la cápsula vía sublingual perforándola previamente
IECA	<ul style="list-style-type: none"> Vigilar la aparición de efectos como cefalea, hipotensión, hipopotasemia, tos, angioedema, alteraciones del gusto, fatiga, erupción cutánea
Nitroprusiato	<ul style="list-style-type: none"> Reconstituir con el disolvente específico. Estabilidad vial reconstituido es de 24 h a temperatura ambiente Utilizar SG al 5% como diluyente Monitorizar la administración del medicamento y la respuesta clínica del paciente, regulando adecuadamente la velocidad de administración Los pacientes que reciben dosis altas de nitroprusiato pueden presentar signos de intoxicación por cianuro El fármaco debe protegerse de la luz mediante jeringa y sistema opacos
Milrinona	<ul style="list-style-type: none"> Dosis choque: las ampollas pueden administrarse directamente o bien mediante dilución 1:1 con SF. Administrar durante al menos 10 min Para la infusión deben utilizarse bomba de infusión y la dilución se puede realizar con SF o SG al 5%

API: agua para inyección; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; i.m.: intramuscular; i.v.: intravenosa; SF: suero fisiológico; SG: suero glucosado.

Se realizará monitorización hemodinámica de la presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión venosa central, diuresis, cefaleas y perfusión periférica.

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

El IAM se produce por obstrucción completa de una arteria coronaria; esto lleva a una situación de isquemia, lesión y necrosis aguda en la pared muscular cardíaca. La interrupción del aporte sanguíneo provoca dolor precordial típico, que se suele acompañar de liberación de catecolaminas y reacción vegetativa con taquicardia o bradicardia, hipotensión, sudoración, náuseas y vómitos. La sensación de gravedad provoca que el paciente esté intranquilo y ansioso. En función de la extensión del infarto puede producirse disminución de la contractilidad ventricular, disminución del volumen de eyección, aumento de la precarga, insuficiencia cardíaca, *shock* cardiogénico, arritmias y parada cardiorrespiratoria. La liberación de catecolaminas provoca aumento de las resistencias periféricas, de la poscarga e incremento de la demanda de oxígeno por el miocardio.

Tratamiento

El tratamiento pretende minimizar la zona de necrosis, aumentar el flujo coronario, mejorar la precarga, pos-

carga y contractilidad, disminuir las necesidades de O_2 y, si es posible, reperfundir de forma temprana la arteria obstruida mediante fibrinólisis o procedimientos mecánicos (angioplastia).

En la tabla 63-3 se relacionan los fármacos más utilizados en el tratamiento del IAM.

Cuidados de enfermería

Complementariamente con el tratamiento fibrinolítico se administra anticoagulación con heparina, a partir de conseguir tiempo parcial de tromboplastina activada (APTT) dos veces superiores a los valores basales. Los fármacos trombolíticos se deben preparar y administrar siguiendo, rigurosamente, las instrucciones del fabricante y el protocolo establecido: *a)* se administrarán de forma uniforme con bombas de infusión y filtro; *b)* cuidadosa vigilancia de aparición de arritmias, signos de hemorragia (hematuria, hemorragia por puntos de punción, por sonda nasogástrica o alteraciones neurológicas) y de los resultados de analítica de coagulación; *c)* monitorización hemodinámica continua del paciente (presión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria, saturación de O_2 , presión venosa central, presión capilar pulmonar, presión arterial pulmonar, gasto cardíaco, diuresis y perfusión periférica) para valorar la efectividad del tratamiento y detectar, tempranamente, las complicaciones propias

TABLA 62-2. Fármacos utilizados en el tratamiento de la angina de pecho

Fármaco	Dosis habitual
Vasodilatadores	
Nitroglicerina	0,3-1 mg sublingual. Si persiste dolor repetir cada 10 min hasta 3-4 veces, o bien 5 µg/min i.v. pudiendo incrementar según la presión arterial
Isosorbida	20-40 mg/8-12 h v.o. según respuesta
Anticoagulantes	
Heparina sódica i.v. o HBPM	Dosis anticoagulantes
Antiagregantes plaquetarios	
Clopidogrel	300 mg en dosis única seguido de 75 mg/24 h asociado a 75-325 mg de AAS
Tirofiban	0,4 µg/kg/min i.v. durante 30 min y continuar con 0,1 µg/kg/min
Eptifibatida	180 µg/kg en bolo i.v. y continuar con perfusión a 2 µg/kg/min
Abciximab	0,25 mg/kg en bolo i.v. y continuar con perfusión a 0,125 µg/kg/min (hasta máximo de 10 µg/min)
Bloqueadores β	
Propranolol	40 mg/8-12 h v.o.
Atenolol	50-100 mg/24 h v.o.
Metoprolol	50-100 mg/12 h v.o.
Antagonistas del calcio	
Nifedipino	10 mg/8 h v.o.
Nicardipino	20-40 mg/8 h v.o.
Diltiazem	60 mg/12 h v.o.
Ansiolíticos	
Alprazolam	0,25-0,5 mg/8 h v.o.
Clorazepato dipotásico	15-30 mg/24 h v.o.
Analgésicos	
Morfina	2-5 mg i.v./10 min hasta ceder dolor o aparición de efectos secundarios

AAS: ácido acetilsalicílico; HBPM: heparina de bajo peso molecular; i.v.: vía intravenosa; v.o.: vía oral.

TABLA 62-3. Fármacos utilizados en el tratamiento del infarto agudo de miocardio

Fármaco	Dosis habitual
Vasodilatadores	
Nitroglicerina	5 µg/min pudiendo incrementar progresivamente según la presión arterial
Fibrinolíticos	
Estreptocinasa	1,5 MU en 30-60 min
Urocinasa	1,5 MU en bolo y 1,5 MU en 1 h
Alteplasa (t-PA)	15 mg en bolo i.v. y 0,75 mg/kg en 30 min seguido de 0,50 mg/kg en 60 min, dosis máxima total 100 mg
Reteplasa (rt-PA)	Dos bolos de 10 mg i.v. separados 30 min
Bloqueadores β	
Atenolol	5-10 mg i.v. lento y 15 min. después 50 mg v.o. Tras 12 h de la dosis i.v. administrar 50 mg v.o., y a continuación 100 mg/24 h después de 12 h
Metoprolol	Tres bolos de 5 mg con intervalos de 2 min, y a los 15 min del último bolo comenzar con 50 mg v.o./6 h durante 48 h
Antiagregantes plaquetarios	
AAS	200-250 mg/24 h
Clopidogrel	75 mg/24 h
Anticoagulantes	
Heparina sódica	Bolo inicial 5.000 UI seguido de infusión continua de 1.000 UI/h según parámetros de coagulación
IECA	
Captopril	6,25 mg v.o., a las 2 h dosis de 12,5 mg y una dosis de 25 mg a las 12 h. Desde día siguiente 50 mg/12 h
Analgésicos	
Morfina	2-5 mg i.v./10 min hasta ceder dolor o aparición de efectos secundarios
Meperidina	25-50 mg/10 min hasta 100 mg

AAS: ácido acetilsalicílico; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; i.v.: vía intravenosa; MU: millones de unidades; v.o.: vía oral.

del tratamiento y del proceso (arritmias, bajo gasto), y *d*) en caso de que aparezcan complicaciones se suspenderá la perfusión y se debe tener preparada medicación antifibrinolítica (ácido aminocaproico o tranexámico, plasma fresco) y el material de reanimación cardiopulmonar.

Se canalizará una vía venosa central, con varias luces, para facilitar la administración de la medicación y suero-terapia. Las extracciones para controles analíticos se realizarán a través del catéter central. Si no es posible canalizar una vía venosa central se canalizarán dos vías venosas periféricas de grueso calibre en lo posible. Evitar extraer muestras por catéter por el que hayan pasado heparina o fibrinolíticos, así como punciones arteriales, intramusculares o subcutáneas. No retirar catéteres salvo que sea estrictamente necesario.

Los vasodilatadores producen cefaleas muy molestas que se tratan con analgésicos.

La meperidina suele provocar vómitos.

Se debe conseguir que el paciente esté rodeado de un ambiente tranquilo para disminuir su ansiedad y reducir el consumo de O₂.

PARADA CARDIORRESPIRATORIA

Definimos la parada cardiorrespiratoria como el estado clínico consecutivo al «cese súbito e inesperado de la circulación y respiración espontáneas, con la peculiaridad de ser potencialmente reversible». De no ser revertida esta situación de muerte clínica en escasos minutos, la interrupción de aporte de oxígeno a los órganos vitales desencadenará la muerte biológica irreversible.

Tratamiento

El soporte vital básico se refiere al mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria y al soporte de la respiración y de la circulación sin utilizar otros dispositivos que no sean los de protección.

El término *soporte vital avanzado* se refiere al hecho de intentar la restauración de circulación espontánea, usando la reanimación cardiopulmonar básica más técnicas avanzadas de manejo de la vía respiratoria y ventilación, desfibrilación y administración de medicación intravenosa o endotraqueal.

Los fármacos más importantes que se administran junto a las maniobras de reanimación son: adrenalina (efectos vasoconstrictores que mejoran la presión arterial, perfusión coronaria y cerebral, estimulando la contractilidad del miocardio y aumentando la amplitud de la fibrilación ventricular), atropina (estimula la conducción eléctrica del nódulo sinusal y la conducción a través del nodo auriculoventricular), antiarrítmicos (amiodarona o lidocaína), bicarbonato sódico 1M (compensa la acidosis metabólica, en caso de reanimación cardiopulmonar prolongada; su uso sólo se justifica ante una acidosis metabólica grave), oxígeno (al 100%. Fracción de oxígeno inspirado [FiO₂ de 1], volumen de líquidos (si se sospecha hipovolemia como causa de la parada cardiorrespiratoria

TABLA 62-4. Dosificación de fármacos en reanimación cardiopulmonar

Fármaco	Dosis
Adrenalina	1 mg cada 3-5 min
Atropina	1 mg cada 3-5 min hasta 3 mg
Amiodarona	300 mg
Lidocaína	1-1,5 mg/kg/min hasta 3 mg/kg
Bicarbonato sódico 1 M	1 mEq/kg

administrar coloides o cristaloideos, 3-4 veces el volumen calculado perdido; pero si la causa no es hipovolemia, suero fisiológico para mantener las vías y administrar la medicación).

En la tabla 62-4 se relacionan las dosis de los fármacos utilizados en la reanimación cardiopulmonar.

Cuidados de enfermería

Para realizar una reanimación cardiopulmonar se debe trabajar en equipo con un coordinador responsable de la reanimación y se debe tener preparada, previamente, la medicación necesaria.

La vía de primera elección para administración de fluidos y fármacos en la reanimación cardiopulmonar, es la vía venosa periférica, inyectándose 20 ml de fluido inmediatamente después de la administración de un fármaco y elevar el brazo del paciente para garantizar su rápido paso al torrente sanguíneo central. La canalización venosa periférica presenta ventajas, ya que no interfiere con el resto de maniobras de reanimación cardiopulmonar, debiendo sólo recurrirse al abordaje de vías centrales cuando la canalización de aquéllas conlleve dificultades técnicas. Además, la canalización de una vía central puede asociarse a complicaciones, como punción arterial, hemotórax y neumotórax, sobre todo cuando la canalización se lleva a cabo en situaciones no programadas.

La vía endobronquial para la administración de fármacos presenta múltiples problemas, como su incierto grado de absorción por patología pulmonar asociada (atelectasias, edema pulmonar, etc.), o por efectos inherentes al propio fármaco, como vasoconstricción local producida por adrenalina, así como por la desconocida concentración que alcanza en las ramificaciones broncoalveolares más distales, donde la capacidad de absorción es máxima. Además, el uso de esta vía puede asociarse a marcados y persistentes episodios de hipoxemia. No obstante, es una alternativa cuando no se ha logrado la canalización venosa para el aporte de fármacos, como adrenalina, lidocaína y atropina (nunca para el bicarbonato sódico).

En la administración de fármacos en una reanimación cardiopulmonar deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos:

1. Consideraciones para una correcta utilización de la vía endotraqueal:
 - a) La dosis del fármaco administrado debe ser superior a la utilizada por vía venosa.
 - b) El fármaco debe diluirse en 10 ml de agua, ya que produce una mejor absorción del fármaco y reduce menos la PaO₂ que el suero fisiológico.
 - c) Inmediatamente después de la administración del fármaco, deben realizarse cinco ventilaciones rápidas con mayor volumen y a mayor flujo para garantizar su mejor distribución en el árbol bronquial.
2. Si el paciente tiene colocados parches de nitroglicerina, éstos deben retirarse antes de desfibrilar, pues pueden provocar arcos eléctricos y quemaduras.
3. No utilizar suero glucosado porque aumenta el edema cerebral empeorando el resultado neurológico tras la parada.
4. No administrar por la misma vía adrenalina y bicarbonato debido a que son químicamente incompatibles. Si se dispusiera de una sola vía se administrarían intercalando suero fisiológico para lavar el catéter.
5. El bicarbonato sódico se administrará siempre que el paciente sea ventilado correctamente, pues, paradójicamente, produce acidosis si no puede eliminarse el carbónico que se libera tras su administración.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Álvarez J, Reyes S, Perales N. Resucitación. En: Álvarez de Mon M, editor. *Medicine. Urgencias*. Madrid: Idepsa Publicaciones; 2000. p. 71-81.
- American Heart Association. Resumen de los aspectos más destacados de las Directrices 2005 para reanimación cardiopulmonar y atención cardiovascular de emergencia de la American Heart Association. *Current in Emergency Cardiovascular Care*. 2005-2006;16:1-27.
- Arós F, Loma-Osorio A, Alonso A, Alonso J, Cabadés A, Coma-Canella I, et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Es-

- pañola de Cardiología en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:919-56.
- Glessner T. Afecciones cardiovasculares. En: Kidd PS, Sturt P, editores. *Manual de urgencias en enfermería*. Madrid: Harcourt Brace; 1998. p. 73-88.
- Gómez JM, Pujol R, Sabater R. Pautas de Actuación en Medicina de Urgencias. Madrid: Mosby-Doyma; 1996. p. 62-93.
- Kearney KM. Urgencias cardiovasculares. En: Remington A, Lee G, Manton A, Parker JG, editores. *Enfermería de Urgencias*. 4.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 1996. p. 43-90.
- Lloret Carbó J, Muñoz Casadevall J, Artigas Raventós V, Allende Honorato LH, Anguera de Sojo Pereyra I. *Protocolos terapéuticos de urgencias*. 3.ª ed. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica; 1997.
- López L, Arós F, Lidón R, Cequier A, Bueno H, Alonso J, et al. Actualización (2002) de las Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:631-42.
- López L, Fernández-Ortiz A, Bueno H, Coma Canella I, Lidón R, Cequier A, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina inestable/infarto sin elevación ST. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:838-50.
- Martínez J, Martínez F, Jiménez J, Málaga J. Urgencias cardiovasculares. En: Álvarez de Mon M, editor. *Medicine. Urgencias*. Madrid: Idepsa Publicaciones; 2000. p. 71-81.
- Nolan J, Deakin C, Soar J, Böttiger B, Smith G. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2005;67(Suppl 1):S39-S86.
- Salgado A, Ruiz JC, García JL, Nuvials X. *Manual de fármacos de urgencias*. Barcelona: Rubes Editorial; 1996.
- Schakenbach LH. Tratamiento de pacientes con complicaciones derivadas de cardiopatías. En: Smeltzer SC, Bare BG, editores. *Enfermería médico quirúrgica de Brunner y Shuddart*. 9.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2002. p. 746-71.
- Servicio de Farmacia. Hospital Son Dureta. Administración de fármacos por vía parenteral. Disponible en: <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/BASESGUIADMONPARENTERAL.html>.
- Tamargo J, Delpón E. Farmacología de la insuficiencia cardíaca I. Glucósidos digitálicos y otros inotrópicos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana*. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 637-52.
- Tamargo J, Delpón E. Farmacología de la insuficiencia cardíaca II. Fármacos vasodilatadores, beta-bloqueantes y diuréticos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana*. 4.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 653-63.



CASOS CLÍNICOS

- 165.** Un paciente acude a urgencias por insuficiencia respiratoria, fiebre y desorientación. En los días previos ha presentado tos, expectoración verdosa, fiebre y escalofríos. La exploración física revela una presión arterial de 70/30 mmHg y una frecuencia cardíaca de 135/min. Tras realizar un análisis de laboratorio y una radiografía de tórax se diagnostica *shock* séptico secundario a neumonía. Las medidas iniciales fueron administración de oxígeno en mascarilla convencional, antibióticos intravenosos e infusión continua de noradrenalina a 0,5 µg/kg/min para optimizar los valores de presión arterial. La monitorización hemodinámica posterior reveló una precarga deficiente (presión venosa central de 2 mmHg). ¿Qué actitud considera inadecuada en el tratamiento del paciente?
- 166.** Paciente varón de 65 años de edad, presenta de forma progresiva un cuadro de tos, disnea paroxística nocturna, ansiedad, piel sudorosa, crepitantes basales bilaterales, estertores audibles a distancia, taquicardia con ritmo de galope. Sus signos vitales eran: presión arterial, 180/100 mmHg, frecuencia cardíaca, 130/min, frecuencia respiratoria, 36/min. Indicar el tratamiento que debe recibir el paciente.

167. Al atender a un paciente, que ingresa en un servicio de urgencias con una insuficiencia cardíaca, observamos que se le han administrado, entre otros fármacos: furosemida en bolo y nitroglicerina en perfusión continua. ¿Con qué finalidad se le han administrado dichos fármacos?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

367. En la preparación de nitroprusiato para su administración debe tenerse en cuenta:

- a) La estabilidad del fármaco reconstituido es de 24 h a temperatura ambiente.
- b) Se debe utilizar suero glucosado al 5% como diluyente.
- c) El fármaco debe protegerse de la luz mediante jeringa y sistemas opacos.
- d) Los pacientes que reciben dosis altas pueden presentar signos de intoxicación por cianuro.
- e) Todas las respuestas anteriores son ciertas.

368. El primer fármaco que debe administrarse en un paciente con shock anafiláctico es:

- a) Antihistamínicos.
- b) Hidrocortisona.
- c) Aminofilina.
- d) Adrenalina.
- e) β -agonistas.

369. Señalar la respuesta incorrecta en relación con la nitroglicerina:

- a) No es fotosensible, por lo que no hay que protegerlo de la luz.
- b) Preparar utilizando recipientes de vidrio o plásticos no absorbentes.
- c) Puede diluirse con suero fisiológico o glucosado al 5%.
- d) Las soluciones son estables 96 h a temperatura ambiente o 7 días en la nevera.
- e) Es un fármaco con efecto vasodilatador.

370. Señalar la respuesta incorrecta respecto a la administración de fármacos por vía endotraqueal en la reanimación cardiopulmonar:

- a) La dosis de fármaco debe ser dos o tres veces mayor a la utilizada por vía venosa.
- b) El fármaco debe administrarse diluido.
- c) El fármaco puede administrarse a través de un catéter.
- d) Tras la administración del fármaco deben realizarse cinco ventilaciones con mayor volumen y mayor flujo.
- e) Es una alternativa para el aporte de fármacos como adrenalina y bicarbonato sódico.

371. Indicar cuál de los siguientes fármacos utilizados en el tratamiento del infarto agudo de miocardio no posee efectos fibrinolíticos:

- a) Urocinasa.
- b) Heparina sódica.
- c) Estreptocinasa.
- d) Alteplasa.
- e) Reteplasa.

372. Entre los cuidados de enfermería a un paciente con shock anafiláctico se encuentra:

- a) Canalización de vías venosas de buen calibre.
- b) Identificación del agente causal.
- c) Limpieza con antiséptico incoloro.
- d) Monitorización hemodinámica.
- e) Todas las respuestas anteriores son correctas.

URGENCIAS RESPIRATORIAS

F. Rupérez Padrón y J. Abreu González

OBJETIVOS

- Conocer las diferentes formas de administración de los fármacos más utilizados en urgencias del sistema respiratorio.
- Saber administrar, correctamente, los diferentes fármacos que se utilizan en las patologías respiratorias más urgentes.
- Conocer y detectar, de forma temprana, las reacciones adversas que pueden provocar los fármacos que se administran en las urgencias respiratorias.

INTRODUCCIÓN

Aunque las urgencias respiratorias son muy variadas, algunas, como los neumotórax, los derrames o la hemoptisis, requieren un tratamiento específico, cuya base no es principalmente farmacológica. Otras, como las neumonías o la tuberculosis, son ampliamente estudiadas en diversos capítulos de este libro, por lo que nos vamos a centrar en aquellas patologías que, por diferentes razones, pueden agudizarse o crear una situación de urgencia. De ellas, destacamos: *a*) asma (estado asmático); *b*) enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y *c*) tromboembolia pulmonar (TEP).

Antes de profundizar en estos conceptos, conviene recordar, brevemente, la definición de lo que es la insuficiencia respiratoria aguda (IRA). La IRA se puede definir como un fallo súbito de la función respiratoria, que provoca una alteración de los gases arteriales. Generalmente, se asume que el fallo respiratorio se produce en la fase ventilatoria del proceso.

Las causas que pueden provocarla son de origen muy variado: pulmonar, cardiovascular, neuromuscular, traumático, tóxico, etc. No obstante, todas ellas tendrán en común la disnea, normalmente acompañada de taquipnea, la cianosis, el aumento del trabajo respiratorio y las alteraciones de la conciencia. Esta situación desembocará en una alteración de la pO_2 , pCO_2 y pH arterial.

El tratamiento farmacológico dependerá de la patología que la desencadene, y en general, incluye: *a*) broncodilatadores (β_2 -agonistas y anticolinérgicos); *b*) metilxantinas (aminofilina); *c*) esteroides en procesos de obstrucción de vía respiratoria; *d*) antibióticos, si existen procesos infecciosos añadidos; *e*) diuréticos y sustancias vasoactivas cardíacas, en la insuficiencia cardíaca; *f*) anticoagulación y/o fibrinólisis en TEP, y *g*) oxigenoterapia, mediante oxígeno y aire o mediante heliox.

Las intervenciones ante un paciente con insuficiencia respiratoria comienzan siempre por la identificación de la enfermedad subyacente y la causa inmediata de la alteración ventilatoria. Para ello, es necesaria una valoración inicial del paciente y de los signos y síntomas que

presenta (presión arterial, frecuencia cardíaca, disnea, cianosis, etc.), y asegurando la permeabilidad de la vía respiratoria.

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Como sabemos, la EPOC está constituida por la bronquitis crónica y el enfisema pulmonar. La reagudización de la EPOC se produce cuando aparece un deterioro en la situación clínica del paciente, que cursa con aumento de la expectoración, esputo purulento, aumento de la disnea o cualquier combinación de estos síntomas. La causa más frecuente de la reagudización de la EPOC, en un 50-75% de los casos, es la infección. De éstos, algo más de la mitad son de origen bacteriano, principalmente *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Moraxella catarrhalis*. El resto están causadas por virus o de forma menos frecuente, por otros microorganismos. El exudado de la colonización bacteriana puede producir alteraciones de la pared bronquial, con obstrucción de las vías respiratorias de pequeño calibre.

Además, podemos encontrar frecuentemente la aparición de *cor pulmonale* (hipertrofia ventricular derecha, secundaria al aumento de la resistencia vascular pulmonar, en respuesta a la hipoxia e hipercapnia).

En el servicio de urgencias hospitalarias, en el paciente con una reagudización de la enfermedad, será aconsejable la realización de un hemograma, un electrocardiograma y una radiografía de tórax, así como la determinación de urea, creatinina, iones y glucemia, además de recoger una muestra de esputo para cultivo, antes de iniciar el tratamiento.

Tratamiento

Oxigenoterapia

Requieren oxigenoterapia aquellos pacientes con EPOC que son incapaces de mantener una $\text{PaO}_2 > 50$ en situación de reposo. Habitualmente se administra oxígeno

no mediante sonda nasal en concentraciones lo más bajo posible, o monitorizando la saturación de O_2 .

También se puede administrar una combinación de helio y oxígeno (heliox), en proporción 60:40. El menor tamaño de las partículas de helio frente al oxígeno produce, en las vías respiratorias de pequeño tamaño, un flujo laminar que facilita la oxigenación y la eliminación de dióxido carbónico.

Broncodilatadores

Estos agentes actúan disminuyendo el tono del músculo liso bronquial, incrementando así la ventilación (v. cap. 30). Conviene destacar que menos del 15% de los pacientes con EPOC tiene una respuesta importante al broncodilatador, pero aun así todos deben tratarse con una terapia agresiva, ya que esa pequeña mejoría supone mucho para ellos.

Las formulaciones más frecuentemente utilizadas, posología y forma de administración de los fármacos broncodilatadores se recogen en las tablas 63-1 y 63-2.

Es aconsejable el empleo de broncodilatadores de acción rápida a dosis elevadas. Dependiendo del tratamiento habitual del paciente, se utilizará un anticolinérgico (bromuro de ipratropio) o bien se introducirá un β_2 -agonista de acción corta (salbutamol o terbutalina), de manera que se consiga el máximo efecto broncodilatador.

En el caso de que estos fármacos ya sean utilizados por separado y a dosis elevadas, se optará por la combinación de ambos, ya que su efecto broncodilatador es aditivo. Es preciso administrar dosis elevadas, por lo que será necesario recurrir a soluciones adecuadas para ser administradas con un nebulizador. Siempre se intentará alcanzar la dosis máxima óptima, con asociación de fármacos (2,5-10 mg de β_2 -agonista + 0,5-1,0 mg de bromuro de ipratropio, cada 4-6 h).

En las agudizaciones graves que no respondan al tratamiento broncodilatador inicial, puede ser necesario administrar adicionalmente aminofilina por vía intravenosa, con una dosis inicial de 2,5-5,0 mg/kg, administra-

TABLA 63-1. Formulaciones más frecuentes de broncodilatadores

Principio activo	Inhalador	Nebulizador	Oral	Parenteral	Acción (h)
Ipratropio (bromuro)	20 µg/inhalación	250 µg/ml	—	—	6-8
Terbutalina	500 µg/dosis (polvo)	—	1,5/5ml	—	4-6
Salbutamol	100 µg/inhalación	5 mg/ml	2-4 mg	0,5 mg/ml	4-6
Teofilina oral	—	—	75-300 mg	—	Hasta 24
Teofilina venosa	193,2 mg/ampolla/10ml	—	—	—	—
Ipratropio/salbutamol	20/100	—	—	—	4-8

TABLA 63-2. Posología y forma de administración de los broncodilatadores

Bromuro de ipratropio	
Dosis de adulto	Hasta 0,12 mg cada 4-6 h
Dosis pediátrica	No está establecida
Uso en embarazadas	Es seguro y tiene más beneficios que riesgos
Contraindicaciones	Hipersensibilidad conocida
Interacciones	Medicamentos con propiedades anticolinérgicas pueden incrementar la toxicidad; el salbutamol incrementa sus efectos
Precauciones	Su uso en solitario no está indicado en episodios agudos de broncoespasmo; debe usarse con precaución en pacientes con glaucoma del ángulo cerrado o con hipertrofia prostática
Comentario	La dosis puede (y debe) ser combinada con un β -estimulante, nebulizado primero, ya que su efecto tarda más de 20 min en iniciarse
Terbutalina	
Dosis de adulto	0,5-1,0 mg cada 4-6 h
Dosis pediátrica	No está establecida
Uso en embarazadas	Tiene más beneficios que riesgos
Contraindicaciones	Taquicardia y/o arritmias. Hipersensibilidad conocida
Interacciones	Los bloqueadores β pueden inhibir la broncodilatación
Precauciones	Debe usarse con cuidado en pacientes con enfermedades coronarias
Comentario	—
Salbutamol	
Dosis de adulto	0,4-0,6 mg cada 4-6 h
Dosis pediátrica	No está establecida
Uso en embarazadas	Tiene más beneficios que riesgos
Contraindicaciones	Taquicardia y/o arritmias. Hipersensibilidad conocida
Interacciones	Los bloqueadores β pueden inhibir la broncodilatación. El ipratropio puede incrementar la duración de la broncodilatación
Precauciones	Debe usarse con cuidado en hipertiroidismo, diabetes mellitus y alteraciones cardiovasculares
Comentario	5 mg/ml de solución: 1 ml (5 mg) en 2-3 ml de suero fisiológico, aplicando varias nebulizaciones seguidas en la fase inicial del tratamiento
Teofilina	
Dosis de adulto	Hasta conseguir una concentración de 10 μ g/ml. Normalmente, 1 mg/kg produce, aproximadamente, un incremento de las concentraciones séricas de 2 μ g/ml
Dosis pediátrica	No está establecida
Uso en embarazadas	No está establecido
Contraindicaciones	Hipersensibilidad a xantinas, insuficiencia hepática o renal
Interacciones	Principalmente, disminuirá su efecto con la administración simultánea de aminoglutetimida, barbitúricos, carbamacepina, rifampicina, fenitoína o sulfpirazona y se verá incrementado por la toma de eritromicina, troleandromicina, lincomicina o clindamicina, cimetidina, alopurinol y anticonceptivos orales
Comentario	Es muy importante determinar las concentraciones séricas para ajustar la dosis Aunque se desaconseja administrarla por vía intravenosa, de usarse, no inyectar la solución a más de 25 mg/min

da en 30 min, seguida de una perfusión continua de 0,2-0,5 mg/kg/h.

La dosis inicial no será administrada cuando el paciente utilice teofilinas en su tratamiento habitual. La utilización de aminofilina requiere la determinación de teofilinemia para asegurar la concentración terapéutica del fármaco.

Durante la reagudización, el paciente no interrumpirá el resto de fármacos que utilice habitualmente.

Antibióticos

El uso de antibióticos es muy controvertido. En algunos estudios de metaanálisis, se ha detectado una ligera mejoría estadística en pacientes con cobertura antibióti-

ca. Por ello, recomendamos su utilización sólo en las agudizaciones que presenten aumento de la expectoración, esputo purulento y/o aumento de la disnea.

Para la elección del antibiótico se considerarán los protocolos de cada hospital. La existencia de cepas resistentes, hace aconsejable la utilización de amoxicilina con ácido clavulánico o de cefalosporinas de segunda generación. En la EPOC grave, la elección del antibiótico debe realizarse considerando que, posiblemente, la agudización esté causada por bacilos gramnegativos. Los nuevos macrólidos y las quinolonas también son apropiados. No obstante, el patrón de colonización bacteriana puede variar en función de la gravedad de la enfermedad, dado que, en el paciente que requiere ventilación mecánica, la agudización puede estar causada por bacilos gramne-

gativos. En una proporción significativa de casos, deberá considerarse el empleo de antibióticos de espectro más amplio.

Glucocorticoides

En las exacerbaciones de la EPOC que requieran ingreso hospitalario o que son difíciles de controlar con broncodilatadores, es aconsejable administrar glucocorticoides por vía sistémica, como la metilprednisolona, u otro glucocorticoide equivalente (v. cap. 35). Algunas investigaciones sugieren que el uso de corticoides inhalados puede ser igual de efectivo que los administrados por vía intravenosa. No obstante, son necesarios más estudios para asegurarlo.

La dosificación aconsejada de metilprednisolona es de 0,4-0,6 mg/kg cada 6 h por vía sistémica. Este tratamiento se mantendrá durante 3-4 días y se reducirá posteriormente de forma progresiva.

Otros tratamientos

En los pacientes con signos de insuficiencia cardíaca derecha puede plantearse el tratamiento con diuréticos (v. cap. 28).

Cuidados de enfermería

En la fase aguda de esta enfermedad, se centrarán en la administración de la medicación, la toma de muestras, la aplicación de fisioterapia respiratoria, favoreciendo el bienestar y disminuyendo la ansiedad. Todo ello en un entorno de constante vigilancia y valoración.

Recuérdese que el uso correcto del espaciador con los inhaladores MDI es casi igual de efectivo que la nebulización.

ASMA

Introducción

La Sociedad Americana del Tórax ha definido el *estado asmático* como un ataque agudo de asma en el cual el grado de obstrucción bronquial es grave, desde el principio, o empeora de forma progresiva, y no mejora con el tratamiento médico habitual. Como vemos, se hace referencia a un proceso en el que, por su gravedad, debemos temer por la vida del paciente. A la hora de afrontar el tratamiento de una crisis asmática grave es muy importante realizar una historia clínica, aunque sea breve, que ayude a descubrir el eventual desencadenante, o a valorar la pauta terapéutica de inicio. Se debe preguntar acerca de agudizaciones previas, factores de riesgo, ingresos anteriores, duración de las crisis, factores precipitantes, así como el tratamiento de base y el previo a la actual crisis. Es importante recordar que, con bastante seguridad, detrás de una crisis asmática siempre hay una causa: sobreinfección bronquial, medicación depresora del sistema nervioso central, errores terapéuticos, estrés emocional, exposición a alérgenos, supresión del tratamiento, ejercicio, toma de salicilatos, etcétera.

En el paciente con crisis asmática, se aprecian signos de insuficiencia respiratoria aguda, con respiraciones cortas y frecuencia elevada, diaforesis, tos seca con sensación de ahogo y utilización de los músculos accesorios. En la auscultación se detectan sonidos respiratorios sibilantes. Puede haber cianosis y disminución de la saturación de oxígeno, dependiendo de la gravedad. En la tabla 63-3 podemos

TABLA 63-3. Valoración de la gravedad de la crisis asmática

Parámetro	Crisis moderada	Crisis grave	Parada respiratoria inminente (criterios de intubación)
Conversación	Frases	Palabras	No habla
Consciencia	Agitado	Agitado	Somnoliento o confuso
Músculos accesorios	Utilizados	Utilizados	Movimientos torácico-abdominales paradójicos
Sibilancias	Audibles	Generalmente audibles	Ausencia
Frecuencia cardíaca	100-120	> 120	Bradycardia
Frecuencia respiratoria	Elevada	> 30/min	Puede aparecer bradipnea
Peek-flow o FEM	50-70%	< 50%	No determinable
Saturación de O ₂ (aire ambiente)	91-95%	< 90%	< 90%
pO ₂ (aire ambiente)	> 60 mmHg	< 60 mmHg	< 50 mmHg
pCO ₂	< 45 mmHg	> 45 mmHg	> 50 mmHg

pO₂: presión parcial de oxígeno; pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; Peex flow o FEM: pico de flujo espiratorio.

ver algunas de las variaciones que se producen en un paciente, al irse agravando el cuadro.

Tratamiento general

Los objetivos terapéuticos planteados ante una crisis asmática grave son asegurar una adecuada oxigenación arterial, empleando para ello la oxigenoterapia, revertir la obstrucción al flujo respiratorio con broncodilatadores y reducir la inflamación de la vía respiratoria.

Oxigenoterapia

Con el paciente sentado, administrar oxigenoterapia. Empezando con una FiO_2 del 35%, se irá incrementando hasta alcanzar una saturación de O_2 superior al 90%.

Hidratación

Hay que valorar la posible deshidratación debido a la taquipnea y la disminución de la ingesta. Ésta se puede realizar por vía oral, si es posible, aunque se prefiere la parenteral, ya que es más segura.

Tratamiento farmacológico

Broncodilatadores β_2 -adrenérgicos

Los agonistas β_2 -adrenérgicos de acción rápida son los broncodilatadores de elección en la crisis asmática grave (v. caps. 8 y 30). Durante la crisis asmática se puede administrar la medicación a través de la vía inhalatoria utilizando inhaladores presurizados y nebulizadores, lo que permite utilizar dosis menores reduciendo los efectos adversos sistémicos y alcanzar el efecto terapéutico con mayor rapidez. El uso de los β_2 -adrenérgicos en infusión intravenosa tiene dudosas ventajas frente a la nebulización continua. El uso de una u otra vía dependerá del estado del paciente y las condiciones técnicas de las que se disponga. En la actualidad no existe consenso, en la literatura científica, sobre cuál debe ser la dosis exacta a emplear, pero algunos autores recomiendan administrar la medicación de forma continua hasta que disminuya la resistencia en la vía respiratoria, y continuar posteriormente con dosis intermitentes (tabla 63-4).

TABLA 63-4. Dosificaciones de los fármacos más usados en el tratamiento del asma

Medicamento	Parenteral	Nebulización	Inhalador
Niños			
Salbutamol	No se ha establecido la dosis en niños	0,15 mg/kg (0,03 ml/kg), en 2 ml de suero/ 20 min durante 2 h	100 μ g; si es necesario, la dosis puede ser aumentada a 200 μ g (a demanda)
Terbutalina	–	–	Hasta 2 inhalaciones (1.000 μ g) en una sola toma. No exceder los 4.000 μ g en 24 h
Ipratropio	–	–	No se dispone de información suficiente sobre el uso en niños
6-metil-prednisolona		4 mg/kg/día	
Beclometasona		50-100 μ g/12h	
Fluticasona		50-100 μ g/12 h	
Sulfato magnésico		30-50 mg/kg en perfusión i.v. en 30 min (no pasar de 2 g)	
Adultos			
Salbutamol	Vías s.c. e i.m.: 0,25-0,5 mg, pudiéndose repetir la dosis a los 5 min si no hay respuesta Vía i.v.: 0,5 mg en 100 ml de glucosa al 5% en 10 min. Si es necesario puede repetirse la dosis	1-2 mg de salbutamol/h	100-200 μ g (a demanda)
Terbutalina	–	–	Hasta 3 inhalaciones (1.500 μ g) en una sola toma. No exceder las 12 inhalaciones (6.000 μ g) en 24 h
Ipratropio	–	–	4-6 inhalaciones. (con cámara) No exceder una dosis diaria total de 12 inhalaciones (240 μ g)
6 metil-prednisolona		125 mg i.v./4-6 h hasta alcanzar mejoría. Luego disminuir a 40-60 mg/6 h	
Beclometasona		Hasta 1.000 μ g/12 h	
Fluticasona		50-1.000 μ g/12 h	
Sulfato magnésico		2-3 g, en perfusión i.v., durante 10-20 min (no pasar de 6 g/día)	

Broncodilatadores anticolinérgicos

Los anticolinérgicos de acción corta no son una alternativa a los β_2 -adrenérgicos, pero sí parece razonable su empleo combinado. Hay que recordar que el bromuro de ipratropio tiene un comienzo de acción relativamente lento, y su pico de efecto ocurre en 60 min, por lo que no se debe utilizar como fármaco de elección de primera línea en el tratamiento de una crisis. En niños y adultos con crisis asmática grave se ha demostrado, en una revisión de ensayos clínicos, que el empleo de bromuro de ipratropio asociado a β_2 -agonistas tiene un beneficio adicional con mínimos efectos secundarios, disminuyendo las tasas de hospitalización y mejorando la función pulmonar. Su dosificación se recoge en la tabla 63-4.

Glucocorticoides

Los corticoides reducen la producción de mediadores de la inflamación (leucotrienos, prostaglandinas y factor agregante plaquetario). No actúan de forma directa sobre los factores que provocan la obstrucción bronquial, sino sobre los procesos que, por medio de diversos mecanismos, terminan por inducir dichos factores. A diferencia de los corticoides sistémicos, los corticoides inhalados a altas dosis pueden inducir efectos terapéuticos precoces (< 3 h) en la crisis de asma, lo que se justifica por el efecto tóxico de estos fármacos. Los corticoides inhalados aumentarían la autorregulación de receptores adrenérgicos postsinápticos, lo que favorecería la vasoconstricción de la mucosa de las vías respiratorias, disminuyendo el flujo sanguíneo y fomentando la descongestión. La dosificación de los corticoides más comúnmente usados se recoge en la tabla 63-4.

Metilxantinas

El empleo de xantinas se ha visto reducido de forma drástica desde que se ha generalizado el uso de broncodilatadores β -adrenérgicos, a altas dosis por vía inhalada. La teofilina es un broncodilatador relativamente débil, en comparación con los β_2 y cuando se están administrando a dosis adecuadas en combinación con corticoides, la teofilina no añade ventajas significativas y sí sus frecuentes efectos secundarios, como vómitos, temblores, cefalea, taquicardia y agitación.

Sulfato de magnesio

El sulfato de magnesio se puede emplear como tratamiento broncodilatador en la crisis asmática grave, mientras que no tiene efecto en el asma leve-moderada. Actúa bloqueando la contracción del músculo liso bronquial por la inhibición de los canales de calcio. Por vía nebulizada no aporta beneficios detectables frente al salbutamol, aunque en un estudio multicéntrico, en el que se evaluó su empleo asociado al salbutamol y a la metilprednisolona, demostró un beneficio significativo

de la función pulmonar. Su dosificación se recoge en la tabla 63-4.

Antibióticos

Pese a que los virus son el principal desencadenante infeccioso de la crisis asmática grave, se conoce una relación entre la infección crónica por *C. pneumoniae* y la exacerbación del asma. Aunque hasta el momento no se ha realizado ningún estudio importante que lo sostenga, se ha especulado sobre la conveniencia de prescribir antibióticos de forma indiscriminada. Algunos datos incipientes sugieren que la prescripción de telitromicina durante la crisis asmática grave, puede reducir el número de síntomas y acelerar su desaparición.

Episodio muy grave con parada respiratoria inminente

En ocasiones, cuando la situación se vuelve extrema, será necesario plantearse la necesidad de intubación y ventilación mecánica, para lo cual puede ser necesaria una sedorrelajación que se puede realizar con diazepam o midazolam por vía intravenosa, a dosis de 0,2 mg/kg. La relajación se puede conseguir con relajantes musculares de acción corta, como la succinilcolina a dosis de 1 mg/kg.

Cuidados de enfermería

Es necesario mejorar y aliviar el estado del paciente durante una crisis asmática, manteniendo la vía respiratoria permeable y tranquilizándolo.

Por otra parte, hay que vigilar la posible aparición de complicaciones y efectos secundarios de los fármacos administrados, así como controlar periódicamente la respuesta del paciente tras la administración de la medicación, valorando el grado de mejoría, y monitorizar la frecuencia cardíaca y saturación de O_2 .

Es conveniente la canalización de una vía periférica, así como la extracción de muestras para hematimetría y bioquímica.

TROMBOEMBOLIA PULMONAR

Introducción

La TEP es una complicación, la más grave de la trombosis venosa profunda. Se produce cuando llegan, al árbol arterial pulmonar, trombos procedentes del sistema venoso profundo, provocando la obstrucción de una arteria pulmonar o una de sus ramas. En más del 80% de los casos, provienen de los miembros inferiores. Ambas expresiones se pueden definir como una única entidad; la enfermedad tromboembólica venosa. Su incidencia se estima en torno a un 1/1.000 personas y año. Tiene una mortalidad, aproximada, de un 12% en los primeros 3 meses.

La patogenia se basa en la estasis, la lesión endotelial y la hipercoagulabilidad (Virchow). Las personas que tienen uno o más factores de riesgo, están presentes en aproximadamente el 75% de los casos. Los factores que predisponen a presentar enfermedad tromboembólica venosa pueden ser congénitos o adquiridos. En este grupo, los que más predisponen son la inmovilización y la cirugía, principalmente ortopédica. Otros que siempre hay que tener presentes son las neoplasias, el embarazo, la obesidad, la inserción de catéteres venosos, la edad avanzada, la toma de anticonceptivos orales y los viajes largos (síndrome de la clase turista). No obstante, el contexto clínico es muy variable y con frecuencia la presentación y los signos de esta enfermedad son inespecíficos, por lo que existen muchos casos que quedan sin diagnosticar.

Por otro lado, hay muchas enfermedades que pueden manifestarse con los mismos síntomas que la enfermedad tromboembólica venosa y que, si no se diagnostican bien, pueden ser tratados de forma incorrecta. Los síntomas de la TEP son: disnea, dolor pleurítico súbito, tos, hemoptisis, diaforesis, aprensión, dolor-edemas en miembros inferiores, taquipnea superior a 20/min, taquicardia superior a 100/min, crepitantes y temperatura mayor de 38 °C. La hipoxemia y la alcalosis respiratoria son un hallazgo común en la TEP aguda, aunque su ausencia no la excluye.

Las principales consecuencias respiratorias de la obstrucción de los vasos pulmonares son: aumento del espacio muerto alveolar que da lugar a una alteración del intercambio gaseoso; disminución del área vascular pulmonar con aumento de resistencias y una disminución del gasto cardíaco. Junto con la hipoxemia que ya se está produciendo, estos efectos provocan una isquemia de casi todos los órganos, dando origen a confusión y desorientación, angina, arritmias, hipotensión y oliguria que pueden desembocar en un *shock* cardiogénico.

Tratamiento farmacológico

Heparinas

La base del tratamiento de la TEP es la anticoagulación con heparina. Salvo riesgo hemorrágico alto, es aconsejable iniciarlo muy tempranamente, con dosis validadas para las distintas heparinas disponibles. La duración de la fase aguda debe ser de, al menos, 5 días. En caso de seguir con dicumarínicos, será necesario un período de solapamiento entre ambos fármacos de 4 días y se comenzará con ellos desde el primer momento.

En la fase aguda, se pueden utilizar heparinas no fraccionadas. Son una mezcla heterogénea de cadenas de polisacáridos de diversa longitud y peso molecular (3.000-30.000 D), obtenidas de la mucosa intestinal porcina. Su acción anticoagulante la consiguen uniéndose y potenciando la antitrombina en la inactivación de varios factores de coagulación, principalmente el II(a) (trombina). Requiere monitorización mediante el tiempo de trombo-

plastina. El valor terapéutico se consigue cuando el tiempo de tromboplastina es 1,5-2,5 veces mayor que el valor del control. Se puede emplear la heparina sódica intravenosa en perfusión continua o en bolos. Por vía subcutánea, cada 12 h, se puede usar la heparina cálcica, aunque en esta forma resulta más difícil alcanzar un tiempo de tromboplastina correcto.

En la actualidad, estas heparinas están siendo sustituidas por las heparinas de bajo peso molecular, que proceden del fraccionamiento químico o enzimático de la heparina no fraccionada. Tienen un peso molecular de 1.000-10.000 D y poseen una elevada acción antifactor X(a). Su biodisponibilidad por vía subcutánea es superior al 90% con una vida media prolongada, por lo que la respuesta anticoagulante es predecible y duradera, y puede administrarse sin monitorización analítica, excepto en pacientes con insuficiencia renal, obesidad mórbida y en caso de recidivas o de complicaciones hemorrágicas. Las concentraciones plasmáticas eficaces se alcanzan alrededor de 1-4 h. Los efectos adversos son menores que en la heparina no fraccionada y por su comodidad frente a ésta, hoy día se considera el fármaco de elección (v. cap. 33). Las dosis de las heparinas de bajo peso molecular más comúnmente usadas se recogen en la tabla 63-5.

Trombolíticos

La acción de los trombolíticos consiste en potenciar la fibrinólisis fisiológica mediante la activación del plasminógeno para aumentar la producción de plasmina y así lizar rápidamente los trombos recientes. Están indicados en la TEP hemodinámicamente inestable y su uso en pacientes normotensos con disfunción de ventrículo derecho está discutida.

Los trombolíticos son más eficaces que las heparinas no fraccionadas en las primeras 24 h, tanto por la mejoría de los parámetros hemodinámicos como del flujo arterial pulmonar (v. cap. 35). Las dosificaciones de los trombolíticos más usados en el TEP se recogen en la tabla 63-5.

Pentasacáridos

Un nuevo fármaco para el tratamiento de la TEP es el fondaparinux, aparecido recientemente en España. Es un pentasacárido sintético, inhibidor selectivo del factor X(a), con un peso molecular muy bajo (1.728 D). Tiene una vida media larga, 14 h, una biodisponibilidad por vía subcutánea próxima al 100% y se elimina por orina. El pico máximo se alcanza en 1-3 h tras su administración. En algunos estudios ha demostrado ser tan eficaz y seguro como las heparinas no fraccionadas en perfusión intravenosa continua, en el tratamiento agudo de la TEP (tabla 63-5).

Otro medicamento, el ximelagatrán, tras ser aprobado su uso en Estados Unidos y en algunos países europeos (en España con licencia francesa), ha sido retirado provisionalmente del mercado, al detectarse que un 6%

TABLA 63-5. Dosificación de los fármacos utilizados en el tratamiento de la tromboembolia pulmonar

Fármaco	Dosis
Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)	
Bemiparina	115 U/kg/24 h
Dalteparina	100 U/kg/12 h o 200 U/kg/24 h
Enoxaparina	0,75 mg/kg/12 h o 1,5 mg/kg/24 h
Fraxiparina	85,5 U/kg/12 h o 171 U/kg/24 h
Tinzaparina	175 U/kg/24 h
Trombolíticos	
Activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA)	100 mg en 2 h
Urocinasa	4.400 U/kg en 10 min, seguidas de perfusión de 4.000 U/kg/h durante 12 h
Estreptocinasa	250.000 U en 30 min, seguidas de perfusión de 100.000 U/kg/h durante 24 h
Pentasacáridos	
Fondaparinux sódico	2,5 mg/0,5 ml y 2,5 mg, una vez al día, vía s.c.

s.c.: subcutánea.

de pacientes desarrolló una insuficiencia hepática grave, llegando a producirse algunos fallecimientos. Se trata de un inhibidor directo de la trombina que se administra por vía oral y, tras experimentar una conversión en su forma activa, alcanza la concentración máxima en plasma entre 1,5 y 2 h.

Otros procedimientos terapéuticos

Filtros de la vena cava

Se utilizan cuando existe una contraindicación absoluta para el tratamiento anticoagulante, o cuando durante el tratamiento aparece una hemorragia mayor no controlada. Su eficacia inmediata se ve contrarrestada a medio y largo plazo por el riesgo para la recidiva de tromboembolia venosa profunda. Como muchas de las contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante o de las complicaciones hemorrágicas, indicativas de su colocación, desaparecen en un plazo breve, se tiende a la implantación de filtros recuperables, que se puedan retirar en un plazo de 2 semanas, o que permitan dejarlos como definitivos si la situación clínica lo aconseja.

Tromboembolectomía percutánea, fragmentación mecánica y trombólisis local

Dado que no hay muchas evidencias que lo justifiquen como más eficaz que el tratamiento con trombolíticos sistémicos o con heparina, por el momento su mayor indicación serían casos específicos de inestabilidad hemodinámica y/o con riesgo hemorrágico alto.

Tromboembolectomía quirúrgica

Al igual que en el apartado anterior, es una opción para casos muy concretos de inestabilidad hemodinámica,

ca, con TEP masiva, y en ocasiones con trombos en cavidades cardíacas derechas o incluso en la aurícula izquierda.

Cuidados de enfermería

En general, pero sobre todo en pacientes en situación de riesgo, es necesario observar signos de posible TEP (taquicardia, arritmias, taquipnea, disnea, ansiedad con dolor torácico, etc.), valorando el nivel de conciencia y cualquier signo de agitación o irritabilidad. Asimismo, se debe controlar el adecuado equilibrio de líquidos, ya que es esencial para el buen funcionamiento celular, y observar los posibles efectos adversos de los anticoagulantes, como hemorragias en encías, epistaxis, lesiones en piel y sangre en orina o heces.

Es aconsejable ayudar a prevenir las enfermedades tromboembólicas venosas mediante movilización activa y pasiva del paciente, respiraciones profundas favoreciendo el retorno venoso, estimulándole a que lleve medias elásticas para evitar la estasis, y levantándole y hacerle andar al paciente postoperado tan pronto como sea posible.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Barberà JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Arch Bronconeumol. 2001;37:297-316.
- Echavarrí Olavarría F, Pérez-Lescure P. Tratamiento de la crisis asmática. Rev Pediatr Aten Primaria. 2005;7(Supl 2):S107-S125.
- García Río F. Agudización grave del asma. Novedades terapéuticas. XI Seminario Neumomadrid. Rev Patol Respir. 2006;9:33-5.
- Mayoralas Alises S. Tromboembolia pulmonar aguda. Rev Patol Respir. 2006;9:41-3.

Reddel HK, Barnes DJ. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *Eur Respir J.* 2006;28:182-99.

Uresandi F, Blanquer J, Conget F, de Gregorio MA, Lobo JL, Ote-

ro R, et al. Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar (normativa SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2004;40:580-94.



CASOS CLÍNICOS

- 168.** Un paciente de 26 años, asmático conocido, ingresa en urgencias con un cuadro de disnea, con sibilancias y ligera cianosis. En el momento de su llegada, está sudoroso y obnubilado, aunque responde a preguntas sencillas. La frecuencia respiratoria es de 31/min, y el oxímetro nos indica una frecuencia cardíaca de 110/min con una saturación del 87%. Se le coloca oxígeno al 35%, y se inicia tratamiento con salbutamol (4 inhalaciones de 100 µg), además de 100 mg de 6-metil-prednisolona por vía intravenosa. Unos minutos después, dejan de auscultarse las sibilancias y, aunque mejoran ligeramente la saturación de O₂ y la frecuencia cardíaca, continúa con cianosis y no responde a preguntas. ¿Qué situación se debe prever y por qué?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

373. Al administrar medicación a un paciente asmático:

- Se debe administrar inmediatamente bromuro de ipratropio.
- Los fármacos de uso preferente siguen siendo los β-adrenérgicos con inhaladores.
- No es conveniente utilizar teofilina.
- Los corticoides son los primeros en utilizarse, por su efecto inmediato.
- Se pueden administrar por vía nasogástrica.

374. Al administrar mucolíticos (mesna) en asmático:

- Se administra diluido y en nebulización continua.
- Se administra al mismo tiempo con los corticoides.
- No se debe administrar.
- Produce broncodilatación.
- No se debe utilizar para realizar lavados bronquiales.

375. Al atender a un paciente con reagudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):

- Es conveniente administrar mínimas cantidades de líquidos.
- La teofilina produce náuseas y vómitos.
- Las concentraciones de teofilinemia deben oscilar entre 10 y 20 µg/ml.
- El oxígeno debe ser administrado al 100%, sea cual sea el resultado de las gasometrías de control.
- Todas las respuestas anteriores son falsas.

376. Si se han de aplicar inhaladores que contengan corticoides y betaadrenérgicos a un paciente asmático, ¿de qué forma se administrarán?:

- Juntos, con una cámara expansora.
- Primero corticoides y después β-adrenérgicos.
- Primero β-adrenérgicos y después corticoides.
- Es indiferente el orden en que se administren.
- No se pueden administrar, salvo que se espacien al menos 30 min uno del otro.

377. A un paciente con tromboembolia pulmonar grave, la administración de líquidos será:

- No se administran en la fase aguda.
- Acompañada de broncodilatadores.
- Solamente por vía oral.
- Importante, ya que es necesario para el buen funcionamiento celular.
- Todas las respuestas anteriores son falsas.

378. Al administrar tratamiento fibrinolítico a un paciente con tromboembolia pulmonar, la administración de heparina se realiza porque:

- a) Sin su administración el fibrinolítico no realiza su efecto terapéutico.
- b) Se evitan nuevas trombosis.
- c) Se evitan los efectos secundarios de los fibrinolíticos.
- d) Se mejora la liberación del oxígeno en los tejidos.
- e) Todas las respuestas anteriores son falsas.

FARMACOLOGÍA DEL TRATAMIENTO DE LAS ÚLCERAS CRÓNICAS DE LA PIEL

A. de Rivas González

OBJETIVOS

- Conocer los fármacos tópicos de reciente aparición empleados para la prevención y el cuidado de las zonas de apoyo tendentes a evitar la génesis y extensión de las úlceras por presión en grado I.
- Reconocer entre los diversos tratamientos de las curas en ambiente húmedo, el producto más idóneo para una situación concreta.
- Adquirir los conocimientos precisos que nos permitan adoptar las pautas de actuación necesarias, tendentes a evitar las elevadas cargas bacterianas en los lechos ulcerales.
- Identificar a los apósitos que combinan varios grupos farmacológicos en su composición, con el propósito de la búsqueda tanto de la complementariedad de sus funciones curativas como de la sinergia de sus actuaciones farmacológicas.
- Comprender los fundamentos farmacológicos de la cura en ambiente húmedo.

INTRODUCCIÓN

Un plan inicial de los cuidados locales de las úlceras de la piel desde los estadios I a IV, debe incluir, en primer lugar, medidas de prevención primaria tendentes a evitar la aparición de la lesión desde las primeras fases de la génesis de su formación. Un plan básico de cuidados locales de una úlcera en estadios II, III y IV debe de contemplar medidas como el desbridamiento del tejido necrótico, si éste estuviera presente en el lecho lesional, la limpieza de la herida, siguiendo las pautas adecuadas que serán explicadas en este capítulo; así como la prevención y el abordaje de la infección bacteriana, si ésta apareciera y la elección de un producto que mantenga continuamente el lecho de la úlcera húmedo y a la temperatura corporal.

PROTECTORES DE LA PIEL

Ácidos grasos hiperoxigenados

Protegen la piel sana o en la fase incipiente del desarrollo de una úlcera, y evitan, por tanto, su formación y extensión. Los ácidos grasos hiperoxigenados, esencialmente, están compuestos de ácidos grasos esenciales (linoleico y linoléico), a los que se añaden determinados componentes, como ácidos grasos saturados (esteárico, palmítico), acetato de tocoferol (vitamina E), extracto de centella asiática con sus propiedades estimulantes del crecimiento celular y plantas medicinales, como el *Equisetum arvense* (cola de caballo) que contribuye al mantenimiento del colágeno y aumenta tanto la elasticidad de los tejidos como las defensas inespecíficas del organismo, la *Sábila* o *Aloe barbadensis* (vera) con sus conocidos efectos lenitivos e hidratantes, el *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan), con actividad dermoprotectora, la *Mimosa tenuiflora*, entre otras, así como el perfume característico de cada presentación comercial.

Acciones farmacológicas. Mejoran la resistencia de la piel, evitando la aparición de grietas, disminuyen las consecuencias de la anoxia tisular, aumentan la tonicidad cutánea, mejoran la microcirculación y, por último, evitan la deshidratación y la sequedad de la piel.

Aplicaciones terapéuticas. En la prevención de las úlceras diabéticas, vasculares y por presión, y también en el tratamiento de estas últimas lesiones en la fase inicial del proceso destructivo, que se encuentran en el estadio I de la escala de clasificación americana de la Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR).

Se realizarán una o dos pulverizaciones, dos o tres veces al día, de la solución de ácidos grasos hiperoxigenados sobre la piel en la región afectada, extendiéndola suavemente y acompañando la acción con un ligero masaje tópico hasta su completa absorción. Pueden presentarse ácidos grasos hiperoxigenados en emulsión, y también en solución con la misma composición que la presentación anterior, distribuidos en frascos dosificadores multidosis, o ampollas monodosis dependiendo del fabricante.

Apósitos de poliuretano

Son apósitos adhesivos al lecho de la lesión, formados por una lámina o membrana muy fina de poliuretano recubierta por una capa de pegamento acrílico. Habitualmente se presentan en forma de apósitos transparentes, lo que permite observar claramente el estado de la evolución de la lesión. Además, son flexibles, por lo que se adaptan bien a los contornos de la piel, pudiéndose incluso recortar para aplicarlos en áreas difíciles, lo que facilita la movilización.

Acciones farmacológicas. Son apósitos semioclusivos o semipermeables que permiten el intercambio de vapor de agua y oxígeno con el lecho ulceral, pero impermeables a la contaminación de microorganismos y líquidos procedentes del exterior, por lo que el paciente puede realizar las labores propias del aseo diario, a la vez que protegerse contra la infección exógena.

Retienen el exudado natural de la herida, lo que estimula la regeneración tisular al favorecer las condiciones que ponen en marcha los mecanismos reparadores de los tejidos, así como los procesos de desbridación autolítica aplicando los principios de la cura en ambiente húmedo. Sin embargo, no absorben exudado, por lo que el procedimiento para evitar la maceración es menos efectivo que con otros apósitos interactivos.

Aplicaciones terapéuticas. Como preventivo en la génesis de úlceras en zonas de rozamiento o humedad, o bien como protección mecánica cuando estas lesiones se hallan en las últimas etapas del proceso regenerativo de la epidermis. No hay contraindicaciones absolutas para su empleo, pero las úlceras profundas o infectadas deberían ser tratadas con otro tipo de productos más específicos para este fin.

Para su empleo, se limpiará el lecho ulceral con suero fisiológico estéril en las condiciones que serán explicadas en el apartado correspondiente de este tema, seguido de un cuidadoso secado de los bordes de la lesión. A continuación, se aplica el apósito cubriendo la piel perilesional de la úlcera dejando un margen de seguridad de 4-5 cm, con el fin de evitar la fuga de exudados.

Los cambios se realizarán atendiendo al grado de exudación, adhesividad del apósito, fugas de exudado, entre otros parámetros que valorar. Normalmente se necesitan cambios muy frecuentes para evitar la maceración de la piel periulceral. Se presentan en forma de apósitos adhesivos de múltiples tamaños.

DESINFECCIÓN DE LA PIEL

Antisépticos tópicos empleados en las úlceras de la piel

Si tras los cuidados preventivos aparece la tan temida úlcera, la primera acción a realizar es la limpieza de la piel del lecho ulceral.

Con los nuevos antisépticos de mucha mayor potencia germicida (povidona yodada, clorhexidina, solución de hipocloritos, ácido acético, peróxido de hidrógeno, entre otros), y también de los recientemente aparecidos limpiadores cutáneos, se abrió un nuevo campo en el tratamiento de las heridas en general y de las úlceras en particular; pronto se comprobó la citotoxicidad de estos productos para el incipiente tejido de granulación en formación, ya que a la vez que son capaces de eliminar los gérmenes, tienen reconocida agresividad y toxicidad celular sobre los monocitos, granulocitos y fibroblastos, lo que repercutirá negativamente en el crecimiento del nuevo tejido de granulación. Por tanto, siguiendo los criterios, entre otros, de la AHCPR, no está indicado su uso indiscriminado.

Otro problema añadido es la posible absorción del antiséptico por el organismo, lo que podría ocasionar problemas sistémicos derivados de su uso; su empleo también puede dar lugar a reacciones locales de hipersensibilidad.

Por todo esto, y porque la acción antiséptica parece probado que no actúa en las capas profundas de la lesión, con lo cual sólo estaríamos eliminando las bacterias de las capas más superficiales de las heridas, pero no actuando verdaderamente en profundidad, en el lugar donde está localizada la infección, es por lo que se desaconseja su uso de forma generalizada.

Por lo tanto, la pauta de acción en las úlceras y heridas crónicas según la AHCPR norteamericana para efectuar «la limpieza y desinfección» del lecho lesional, se realizará con suero fisiológico siguiendo los criterios detallados a continuación.

Suero fisiológico

Acciones farmacológicas. La solución salina de cloruro sódico al 0,9% no es una solución antiséptica, sino una sus-

tancia isotónica con el medio, capaz de eliminar por un mecanismo de arrastre, los restos de curas anteriores, detritus, esfacelos y bacterias de la lesión que se debe tratar.

Aplicaciones terapéuticas. Es el producto que se emplea con preferencia en la realización de las curas en ambiente húmedo siguiendo los criterios que se describen a continuación.

La metodología propuesta por una gran mayoría de las asociaciones dedicadas al estudio y tratamiento de las úlceras, consiste en limpiar la herida en primer lugar, y en la realización de cada cura, con solución salina fisiológica a una temperatura de entre 30 y 35 °C, ya que el frío enlentece el proceso cicatrizal; es en este ambiente térmico próximo a los 36,5 °C donde ocurren preferentemente las reacciones metabólicas del organismo. El suero se irrigará desde el centro de la úlcera hacia los bordes de ésta, realizando movimientos espirales, con la mínima fuerza mecánica que garantice este mecanismo de limpieza de los restos orgánicos con el menor traumatismo posible del lecho lesional.

La presión más eficaz es la ejercida mediante la caída libre del líquido sobre la úlcera por la acción de la fuerza de la gravedad. Según el grupo nacional para el estudio y asesoramiento de las úlceras por presión (Gne-aupp), esta presión del fluido de lavado para que la limpieza sea efectiva y segura sin romper la delicada red del tejido en formación, debe oscilar entre 1 y 4 kg/cm², y es la obtenida con una jeringa de 35 ml insertada en un catéter o aguja de 0,9 mm de espesor, capaz de proyectar el suero fisiológico a una presión de 2 kg/cm².

Si la limpieza de la lesión se realizase con gasas, se usa igualmente con la pauta del mínimo traumatismo posible aplicando movimientos circulares concéntricos desde el centro a la periferia de la úlcera. Este protocolo es el que realizaremos preferentemente en la ejecución de una cura en ambiente húmedo y será citado muchas veces a lo largo de los diferentes apartados de este capítulo.

Se presenta en ampollas de 10 ml y en envases de 100, 250, 500 ml y 1 l, entre otras.

Solución para el lavado de heridas

Está compuesta por solución de polihexanida al 0,1% y undecilenamidopropil betaína al 0,1%.

Acciones farmacológicas. La polihexanida es un compuesto utilizado también en forma de colirios, que consigue la eliminación de los microorganismos gracias a un efecto físico-químico selectivo, de forma que los elimina sin interactuar con las células propias del organismo, siendo segura y efectiva para la limpieza y descontaminación de heridas.

El undecilenamidopropil betaína posee capacidad detergente y tensoactiva, con buena tolerabilidad por la piel, capaz de reducir la tensión superficial de las células acuosas y desprender los restos de curas anteriores, detritus y bacterias.

Aplicaciones terapéuticas. A pesar de que se garantiza la ausencia de citotoxicidad y el riesgo de absorción de sus componentes, es una opción más para utilizar en caso de colonizaciones críticas, pero no se recomienda su uso indiscriminado. Es una alternativa al uso de la solución salina, pues todavía éste es el producto específico de primera elección para realizar la limpieza de la cura en ambiente húmedo.

Se utiliza en forma de solución de lavado, viene dispuesta para irrigar directamente sobre el lecho de la herida, y en caso de costras o apósitos adheridos a la lesión, se puede empapar la gasa con el fármaco dejándolo actuar durante 15 min hasta su total desprendimiento.

En forma de gel, se aplicará cubriendo la totalidad de la herida con una capa continua de 3-5 mm de espesor que será retirada en el siguiente cambio de apósito.

Se presenta en forma de gel y de solución con 350 ml.

ELIMINACIÓN DEL TEJIDO NECRÓTICO (DESBRIDANTES)

Una vez que la lesión esté limpia, procederemos a retirar los tejidos necróticos y los esfacelos del lecho lesional. Los productos adecuados para este fin se conocen con el nombre de desbridantes.

Existen diversos métodos de desbridamiento que serán elegidos atendiendo a las condiciones del paciente y las características de la lesión. No obstante, pueden emplearse sinérgicamente varios métodos de desbridación.

Desbridantes de acción química o enzimática

Es el procedimiento desbridante no quirúrgico más empleado. Su uso va siempre unido a la ausencia de infección o a la incompatibilidad por parte del paciente del procedimiento quirúrgico.

El método consiste esencialmente en la aplicación tópica sobre la piel de diferentes tipos de enzimas desbridantes (fibrinolíticos, proteolíticos), capaces de estimular la hidrólisis de las capas más superficiales de los tejidos desvitalizados, produciendo, por último, un reblandecimiento de la escara. No hay que esperar, al utilizar estos fármacos, resultados muy eficaces en presencia de escaras de gran tamaño o muy profundas. Dentro de los agentes desbridantes enzimáticos capaces de funcionar de forma endógena degradando a la red de fibrina, al colágeno desnaturalizado y a la elastina destacan:

Colagenasa

Acciones farmacológicas. Es una enzima obtenida a partir de cepas del *Clostridium histoliticum*, y por esta razón también es denominada clostridiopeptidasa A.

Es una enzima proteolítica capaz de romper los puentes de colágeno desnaturalizado en su forma natural. Es capaz de descomponer de forma concreta al colágeno, sin poseer actividad significativa sobre la albúmina seca desnaturalizada, la caseína, la hemoglobina e incluso sobre el tejido muscular y adiposo.

El colágeno tiene una estructura helicoidal triple. Las colagenasas endógenas fabricadas por el propio organismo digieren el colágeno al romper la triple hélice, dando lugar a dos fragmentos, que se desnaturalizan a temperatura corporal, pudiendo, en un ejemplo de sinergismo, ser digeridas por otras proteasas tisulares. En úlceras con una atopia cicatrizal, las moléculas de colagenasas y proteasas endógenas son insuficientes para ejercer su mecanismo de acción desbridante, por lo que este déficit puede ser solucionado con un aporte exógeno adicional de colagenasas.

Aplicaciones terapéuticas. Es un producto que se utiliza habitualmente en presencia de úlceras con necrosis, lesiones costrosas, y en presencia de esfacelos o tejidos desvitalizados. Favorece las fases de granulación y reepitelización de las úlceras.

Como interacciones medicamentosas que limitan o inactivan su eficacia destacan los antisépticos (yodo, povidona yodada, entre otros), los detergentes, los jabones y los metales pesados. El hexaclorofeno y otros agentes fenólicos ejercen un efecto curtidor del colágeno, haciéndolo resistente a la colagenasa, por lo que están contraindicados. Son compatibles, sin embargo, antibióticos tópicos como la neomicina, la gentamicina, la bacitracina y la polimixina B.

En su empleo es conveniente, para que la piel periulceral no se vea afectada por la colagenasa, protegerla con una pasta de silicona o de cinc del riesgo de maceraciones, excoriaciones o pérdidas de sustancia.

A continuación, previa limpieza de la herida con suero fisiológico, se termina este proceso sin secar, dejando el lecho de la úlcera húmedo, pues esta acción consigue aumentar la eficacia y potencia del producto. Se aplica posteriormente sobre el lecho de la herida una capa del producto de aproximadamente 2 mm de espesor, que deberá ser cambiada cada día, y dependiendo de la gravedad del caso, se puede aumentar la frecuencia de la cura cada 12 h, acabando con la administración de un apósito secundario. Debe evitarse la conjunción simultánea con otras sustancias enzimáticas tópicas.

Se presenta en pomada, en tubos de 15 y 30 g del producto.

Desbridantes de acción autolítica

El desbridamiento autolítico es un mecanismo natural en el proceso de evolución de una herida hacia la cicatrización. Los fagocitos, macrófagos y enzimas endógenas disuelven y apartan los tejidos necróticos de la base de la úlcera, para poner en marcha los procesos regenerativos y restauradores de la lesión.

Todos los productos diseñados para ser utilizados según los principios de la cura húmeda ejercen una acción desbridante autolítica. Esta autólisis se ve favorecida por diferentes acciones, como el grado de humedad de la úlcera, la lisis de la fibrina y la acción de las enzimas endógenas sobre los tejidos desvitalizados.

Cabe destacar la acción autolítica de los hidrogeles de estructura amorfa, que por su elevado grado de humedad, de en torno al 70-90%, son capaces de aportar a la úlcera la hidratación necesaria con la finalidad de estimular los procesos autolíticos, por medio de la activación de las enzimas endógenas, consiguiendo un desbridamiento selectivo de los tejidos desvitalizados. Entre las ventajas podemos citar que son productos desbridantes muy selectivos de los tejidos desvitalizados, que no afectan a las zonas sanas, y estos procedimientos son atraumáticos e indoloros, y entre sus inconvenientes destacan que producen la maceración y el reblandecimiento de los bordes de la úlcera y que para la obtención de los resultados deseados el período de tratamiento debe ser prolongado. En definitiva, estos desbridantes activan las enzimas endógenas de la propia úlcera para eliminar el tejido necrosado. Son, por tanto, apósitos oclusivos que requieren una perfecta estanqueidad, por lo que no deben utilizarse, en general, en heridas infectadas o colonizadas, aunque últimamente han aparecido algunos de estos apósitos combinados con plata iónica, que se pueden emplear con resultados positivos en heridas infectadas, y que serán tratados en otro apartado de este capítulo.

Desbridantes mecánicos

Son, en contraposición con los anteriores, agentes desbridantes traumáticos y no selectivos. Se puede realizar mediante la aplicación de abrasión mecánica, frotamientos contra la úlcera, irrigación de la lesión con líquidos a gran presión, aplicaciones de apósitos humedecidos, por ejemplo, con suero fisiológico, solución salina hipertónica, que al secarse se adhiere sobre los tejidos desvitalizados, y al despegarlos eliminan por arrancamiento los tejidos necróticos presentes en el lecho ulceral. Son procedimientos muy dolorosos, y además, al adherirse también sobre el tejido sano, podemos dañarlo. Este tipo de agentes desbridantes, con la introducción de la cura en ambiente húmedo, han caído en desuso.

Desbridantes osmóticos

Son soluciones hiperosmolares o apósitos de poliacrilato activados con soluciones hiperosmolares, que realizan un intercambio de fluidos con la herida. Requieren cambios de curas muy frecuentes cada 12-24 h. Dentro de este grupo también podemos considerar a los polímeros de dextrano de elevado peso molecular, llamados dextranómero, cuyo mecanismo de actuación consiste en que al absorber del lecho lesional bacterias y material de desecho, impide la formación de la costra. Otros productos que podrían estar incluidos en este apartado son: soluciones al 20% de cloruro sódico hipertónico en forma de gel, empleadas para hidratar la herida y desbridaje de necrosis negras secas, y soluciones de cloruro sódico isotónico al 0,9%, también en forma de gel, que se utiliza para proporcionar un ambiente húmedo al lecho lesional, lo que es beneficioso para el proceso de cicatrización; este

ambiente húmedo ayuda también al desbridamiento autolítico y protege al nuevo tejido formado. Se emplea para eliminar la fibrina seca (necrosis amarilla) e hidratar la lesión.

Estos productos podrían estar incluidos por su mecanismo de acción en el grupo de los desbridantes autolíticos, y por su composición en el de los hidrogeles.

La desbridación biológica y quirúrgica no forma parte de los objetivos del contenido de este libro.

HERIDAS INFECTADAS

Antibióterápica por vía tópica

La mayoría de las úlceras por presión están colonizadas por bacterias, sin que esto signifique indefectiblemente que estas lesiones progresen hacia una infección en el lecho de la herida. Cuando aparezcan signos locales de infección en las úlceras (dolor, olor, inflamación y exudado purulento), junto con las medidas tendentes a la limpieza y retirada de esfacelos del lecho ulceral, y descartando la presencia de septicemia, osteomielitis y celulitis, podrá plantearse el uso de antibióticos por vía tópica. Esta acción tiene algunos inconvenientes como las resistencias bacterianas y las frecuentes reacciones de hipersensibilidad. Estas razones cuestionan la efectividad de la antibióterápica tópica; además, la capacidad de actuación en las capas profundas del lecho de la úlcera es prácticamente nula. De modo que, cuando las circunstancias lo aconsejen, se administrarán antibióticos por vía general, previo antibiograma obtenido por aspiración percutánea con aguja, o bien mediante obtención de fragmentos de tejido afectado, por biopsia. En contraposición, en otros estudios se considera que en el caso de una úlcera o herida sometida durante 2-4 semanas a los cuidados tópicos apropiados, y que continúe exudando abundante líquido, es susceptible de aplicársele antibióterápica tópica durante 2 semanas.

Los antibióticos que han mostrado mayor eficacia, y por tanto son de más amplio uso en las úlceras cutáneas, son los que se exponen a continuación.

Ácido fusídico

Acciones farmacológicas. Es un antibiótico bactericida que actúa casi exclusivamente en gérmenes grampositivos. Es eficaz sobre *Staphylococcus* incluso resistentes a las penicilinas, *Streptococcus*, *Neisseria*, *Corynebacterium* y algunos tipos de *Clostridium*, y es ineficaz frente a *Aeruginosa*.

Aplicaciones terapéuticas. En úlceras infectadas con gérmenes sensibles a este producto. Se aplicará previa limpieza y desinfección con suero fisiológico, y desbridación, si fuera necesaria, una fina capa del producto en la zona afectada, realizando un ligero masaje para favorecer su absorción y se continuará con la realización de una cura plana sobre la lesión. La posología habitual es de una aplicación cada 8 h, durante 7 días. Se presenta para uso tópico en forma de crema y pomada de 15 y 30 g.

Sulfadiazina argéntica

Acciones farmacológicas. Es una sulfamida, un quimioterápico con acción bactericida frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, siendo también efectiva frente a levaduras y hongos. Es activa frente a determinadas bacterias presentes en la piel, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogens*, *Proteus vulgaris*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*.

Aplicaciones terapéuticas. En úlceras infectadas con gérmenes sensibles al producto. Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las sulfamidas, en embarazadas y en prematuros y recién nacidos menores de 2 meses.

Se administra previa limpieza con solución salina y desbridamiento de la herida, si fuera necesario, una capa del producto de 1 mm de espesor sobre el lecho ulceral, y se continuará con la realización de una cura plana sobre la lesión. Los cambios de apósitos se realizarán a criterio del profesional, dependiendo del estado de la lesión que se deba tratar, pero como promedio una vez al día. Sus presentaciones son en forma de crema de 50 y 500 g, también en aerosol de 50 ml, y en forma de apósitos grasos presentados en sobres unidos.

Mupirocina

Acciones farmacológicas. Se obtiene por fermentación a partir de *Pseudomonas fluorescens*, es un antibiótico de amplio espectro que a las concentraciones utilizadas en la vía tópica tiene efecto bactericida. Es eficaz contra los gérmenes grampositivos, como *Staphylococcus* (*S. aureus*, *S. epidermidis* y *S. aureus* resistente a la meticilina), *Streptococcus* (*S. piogenes* y *S. viridans*), *Enterococcus* (*E. faecalis*, *E. faecium*), y sobre algunas bacterias gramnegativas, como *Proteus* (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*), *E. coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pasteurella*, entre otros.

Aplicaciones terapéuticas. En úlceras con gérmenes sensibles al producto. Contraindicada en hipersensibilidad conocida al antibiótico, debiéndose, asimismo, administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal, debido al polietilenglicol que acompaña al fármaco en la presentación tópica. No se recomienda su empleo durante el embarazo.

Se aplicará previa limpieza y desinfección con suero fisiológico, y desbridación, si fuera necesaria, una fina capa del producto sobre la lesión que se va a tratar, pudiéndose cambiar hasta cada 8 h, dependiendo de la gravedad de la infección durante un período de 5-10 días. Se terminará con la realización de una cura plana. Se presenta en pomada al 2% de 15 y 30 g.

Nitrofurazona o nitrofuril

Acciones farmacológicas. Es un quimioterápico, bacteriostático y bacteriolítico de acción tópica, que es

poco activo frente a *Pseudomonas* y otros gérmenes gram-negativos. En las presentaciones que son capaces de crear un medio húmedo, favorece las propiedades de las curas en este medio.

Aplicaciones terapéuticas. En úlceras con gérmenes sensibles al producto. Contraindicado en personas con hipersensibilidad conocida al compuesto, debiéndose emplear con mucha precaución en los pacientes con una insuficiencia renal por el polietilenglicol.

Previa limpieza y desinfección con suero fisiológico, y desbridación si fuera necesaria, el producto se aplicará en cualquiera de las formas de presentación atendiendo al estado de la úlcera, efectuándose hasta 3-4 cambios de apósitos al día, recubriéndose a continuación con un apósito secundario.

Se presenta al 0,2% de nitrofurazona en base de polietilenglicol, en polvo en un envase de 15 g; pomada: tubo conteniendo 30 y 100 g. Envase clínico conteniendo 500 g; solución quirúrgica: frasco de 100 ml de solución y envase clínico de 1 l.

Neomicina, bacitracina y polimixin

Acciones farmacológicas. La neomicina es un antibiótico aminoglucósido que actúa sobre las bacterias gram-positivas como *Staphylococcus*, siendo poco sensibles *Streptococcus* y también sobre las gramnegativas, como *Shigellas*, *Proteus*, *Colibacilo*, siendo inactiva sobre la *Pseudomonas aeruginosa*, que es sensible a la bacitracina (antibiótico polipeptídico).

Aplicaciones terapéuticas. En úlceras con gérmenes sensibles al producto. Contraindicada en caso de hipersensibilidad conocida al fármaco.

Se aplicará el producto en cualquiera de las diversas formas de presentación previa limpieza y desinfección con suero fisiológico, y desbridación, si fuera necesaria, atendiendo al estado de la úlcera, y se finaliza con la realización de una cura plana sobre la lesión. La frecuencia de los cambios se realizará atendiendo al grado de infección y al antibiótico utilizado. No se aconseja su empleo sobre úlceras, salvo casos excepcionales.

Estos antibióticos se presentan por vía tópica combinados en forma de tules grasos y la combinación neomicina-bacitracina en forma de polvos o pomada. En la actualidad, debido a que suelen causar frecuentemente reacciones de hipersensibilidad, están en desuso.

Apósitos de plata

Acciones farmacológicas. La plata iónica tiene efecto antibacteriano sobre los gérmenes gram-positivos, gram-negativos, aerobios y anaerobios. Microorganismos como *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *P. mirabilis* y *P. vulgaris*, *S. aureus* resistente a metilicina (MRSA) y enterococo resistente a vancomicina (VRE), entre otros.

El apósito con plata iónica de liberación gradual y sostenida consigue una actuación inmediata y prolongada

en el tiempo sobre las bacterias. La liberación de plata iónica está en función de la carga bacteriana presente en la lesión y la cantidad de exudación de la úlcera. También eliminan el mal olor que desprenden las úlceras, tan frecuente en las heridas exudativas crónicas. La plata iónica disminuye la carga bacteriana inhibiendo o bloqueando las divisiones celulares de la bacteria al interactuar en el núcleo de la bacteria con su ADN, lo que impide su multiplicación. Por otro lado, se incorpora a la membrana celular inhibiendo el funcionamiento de proteínas esenciales para el transporte de sustancias, y posteriormente mediante el transporte activo de la plata iónica hacia el interior del citoplasma celular bacteriano, llegando a las mitocondrias e inhibiendo la respiración celular y, por tanto, la producción de energía, lo que conducirá a la muerte bacteriana.

Aplicaciones terapéuticas. En lesiones colonizadas y como profilaxis y tratamiento de las infecciones causadas por estos gérmenes sensibles a la plata.

El modo de empleo y la posología se realizarán a criterio del profesional de enfermería, y se aplicarán, como norma general, siguiendo las pautas y normas de actuación del apósito al que esté asociada la plata. Según su presentación, unos van a requerir del empleo de un apósito secundario que, a modo de ejemplo, podría ser una espuma polimérica, mientras que los apósitos compuestos de una base de hidrocoloides y plata no lo precisan.

Los apósitos con plata iónica se presentan en distintas formas farmacéuticas: adhesivos, no adhesivos, de múltiples formas, tamaños y grosores o plata iónica asociada a apósitos de hidrofibras de hidrocoloides, hidropoliméricos, hidrorreguladores, hidrocelulares con alginato, apósito lípido-coloidal con sulfadiazina argéntica o malla de carbón activado y plata, entre otros.

Alginato cálcico

Los alginatos pertenecen al grupo de los ficocoloides, que se obtienen de las algas pardas. Los compuestos sintéticos se denominan también alginatos o sales del ácido algínico. Están constituidos por dos monómeros unidos: el ácido β -D manurónico y el ácido α -L gulurónico. La relación ponderal manurónico/gulurónico, así como el reparto de cada uno de estos monómeros a lo largo de la cadena lineal, varían de un extracto a otro y determinan las propiedades del polímero, especialmente en relación con su gelificación.

Acciones farmacológicas. Tienen propiedades desbridantes que se favorecen por el grado de humedad de la úlcera y una elevada capacidad de absorción, de hasta 15-20 veces su peso, propiedad que es debida a su marcado carácter hidrofílico. El exudado queda atrapado y retenido en el interior del apósito, puesto que las fibras de alginato se hinchan dando lugar a un gel, debido a que los iones de calcio del apósito son sustituidos por iones de sodio presentes en el exudado de la herida. Esta gelificación permite el intercambio gaseoso y el mantenimiento

del lecho de la herida húmedo, circunstancia favorecedora también de los procesos autolíticos de desbridamiento, de granulación y de reepitelización de la úlcera. La absorción del exudado de la lesión por el alginato, longitudinal al lecho de la úlcera, presenta el inconveniente, en algunos casos, de la posible maceración de la piel periulceral; hay también alginatos que se combinan con el exudado presente en la lesión, realizando una absorción en sentido vertical, circunstancia que parece minimizar los riesgos de maceración de los bordes de la úlcera.

Aplicaciones terapéuticas En heridas sucias, e incluso infectadas que produzcan de moderadas a grandes cantidades de exudado, tales como úlceras vasculares, por presión y diabéticas. Como contraindicación absoluta los alginatos no deben utilizarse en pacientes con conocida sensibilidad al producto. Tampoco está indicado su empleo en úlceras poco exudativas o recubiertas de una costra, pues la ausencia de exudado hace inviable la formación del gel, indispensable para la acción del producto, por lo que éste resultará ineficaz.

Los alginatos cálcicos, sódicos o una mezcla de ambos son utilizados en clínica.

La aplicación se realizará, previo lavado con suero fisiológico, conforme a las normas dictadas por la AHCPR, pero teniendo siempre la precaución de cubrir el alginato en forma de lámina o en cinta con un apósito secundario; en caso de presentarse asociado a otro producto, se seguirán las pautas del apósito al que esté incorporado. La frecuencia de los cambios se determinará atendiendo a las características del paciente.

Sus presentaciones son muy variadas en forma y tamaño, dispensándose en una estructura constituida por un tejido sin tejer, en apósitos en forma de placa para su empleo en lesiones planas, o cinta, para uso en heridas anfractuosas y de fondo de saco ciego; también es aprovechada su capacidad de absorción asociándole a hidrocoloides, ya que disminuyen el mal olor de la herida, o formando parte en la composición de los hidrogeles de estructura amorfa, y junto a apósitos hidrocélulares con plata iónica, son éstas, entre otras, las principales asociaciones de este producto.

Apósitos de carbón activado

Acciones farmacológicas. No son muy efectivos para eliminar las elevadas cargas bacterianas presentes en los lechos lesionales infectados; no obstante, son capaces de mostrar excelentes resultados en el control adecuado y eliminación del mal olor relacionado con la presencia de colonización crítica o infección de una úlcera. Mayor utilidad parece tener la conjunción de estos productos con la plata iónica.

Aplicaciones terapéuticas. En el control de úlceras malolientes, al reducir o eliminar drásticamente el olor producido por las bacterias presentes en la secreción de los exudados de la úlcera, gracias a la capacidad adsorbente del carbón. Son muy útiles, por tanto, en unidades de cui-

dados paliativos, pues al evitar la fetidez, logra un efecto beneficioso tanto para la autoestima del paciente como para el ambiente que le rodea. La capacidad bactericida de estos apósitos para «eliminar» las bacterias productoras del mal olor, muchas de ellas anaerobias, como *Klebsiellas*, *Pseudomonas*, *Proteus*, entre otras, no es muy efectiva, por lo que su característica principal es que elimina el olor fétido.

Mayor interés parecen tener los apósitos de carbón activado impregnados en plata ($25 \mu\text{g}/\text{cm}^2$), ya que el apósito es capaz de reducir la carga bacteriana de la úlcera, mediante el sinergismo de los mecanismos adsortivos del apósito de carbón sobre los microorganismos presentes en la lesión y la actuación combinada de la plata, capaz de producir una significativa reducción de las bacterias que colonizan al lecho de la úlcera y, de esta manera, disminuir el riesgo de infección. Están indicados, por tanto, en úlceras que contienen una gran carga bacteriana o que desprendan mal olor.

En cuanto a su empleo, se prepara el lecho ulceral, aplicando las medidas exhaustivas pertinentes para la retirada de esfacelos y tejidos necróticos por cualquier método de desbridación (hidrogeles, desbridamiento autolítico, enzimático, entre otros). A continuación se limpia la lesión con suero fisiológico estéril, teniendo la precaución de dejar el lecho ulceral ligeramente humedecido, pues esta acción aumenta la capacidad adsortiva de este producto. Finalmente, se aplica el apósito y se termina la operación con la colocación de un recubrimiento absorbente secundario. El apósito se administrará íntegro sobre la herida, y no extrayendo el carbón del envoltorio. Este producto puede permanecer aplicado en la zona lesional hasta un máximo de 7 días, dependiendo de la cantidad de exudado, mientras que el apósito secundario absorbente se puede cambiar con más asiduidad según el grado de exudación de la úlcera. No obstante, es el profesional de enfermería el que debe valorar la frecuencia de los cambios.

Hay presentaciones de apósitos en malla de carbón activado, y también la asociación de este producto con plata iónica.

OTROS COMPUESTOS EMPLEADOS EN ÚLCERAS DÉRMICAS QUE NO SON APÓSITOS

En este grupo se incluye una serie de productos utilizados en diversas fases del proceso de cicatrización, siguiendo las directrices del tratamiento en ambiente húmedo, pero que no se presentan en forma de apósitos, sino de polvos o cremas.

Colágeno

Es un elemento clave en el proceso de la cicatrización de las heridas. El colágeno es un material extracelular fabricado por los fibroblastos y químicamente es una proteína fibrosa que resulta relativamente insoluble en el agua.

Acciones farmacológicas. El colágeno exógeno, incorporado sobre la úlcera acelera los procesos biológicos de restauración de los tejidos. Puede estimular la formación de tejido conectivo, activar los procesos desencadenantes de la reparación tisular, incluyendo un efecto quimiotáctico sobre los fibroblastos a la vez que estimulan su proliferación; asimismo, son estimulados los macrófagos, que al activarse producen una fagocitosis, lo que dará lugar a una limpieza biológica de la úlcera e inducción sobre la proliferación de nuevos vasos sanguíneos. También se estimulan los queratinocitos, lo que dará lugar a la regeneración de la piel. Además, tiene efectividad sobre el aumento de la capacidad de hidratación de las úlceras, al evitar la pérdida de fluidos del lecho de la lesión, lo que parece inducir al crecimiento de los fibroblastos y los queratinocitos. El colágeno, también aporta fuerza tensional en la lesión. Su escasez en una lesión da lugar a sequedad de las heridas, circunstancia observada en pacientes sometidos a tratamientos tópicos con corticoides, o a diversas causas, como el envejecimiento natural de la piel. El colágeno exógeno, debido a su capacidad hidrofílica, es capaz de absorber exudado hasta 10 veces su peso.

Aplicaciones terapéuticas. En lesiones que cicatrizan por segunda intención, como úlceras por presión, diabéticas, vasculares y similares. No debe utilizarse en caso de reacciones de hipersensibilidad al colágeno; no se recomienda el empleo de la presentación asociada con gentamicina en el embarazo ni en la lactancia, al no estar demostrada su inocuidad, tampoco deberá utilizarse en los pacientes con insuficiencia renal o hipersensibilidad conocida a este antibiótico.

Para su empleo, se desbrida la úlcera si fuese necesario, y a continuación un lavado estéril con suero fisiológico (no deben humedecerse los apósitos que se presentan en la forma farmacéutica con un antibiótico asociado, pues se puede provocar la eliminación prematura de la gentamicina). Posteriormente se aplica el colágeno esparciéndolo de manera uniforme por toda la superficie de la úlcera y se termina la cura con la colocación de un apósito secundario. Los cambios de apósitos se realizarán a criterio del profesional, pudiendo ser más frecuentes en las primeras curas (1-2 veces por día), para posteriormente renovarlos (cada 2-3 días). El producto se degrada en 7 días.

Una de las presentaciones es en polvo de colágeno, un compuesto que se dispensa en forma de polvo micronizado y estéril, obtenido de cartílago traqueal bovino. Las partículas que forman parte de esta malla tienen un espesor de 35 micras aproximadamente, estando compuestas por macromoléculas de colágeno en una red tridimensional. En caso de úlceras cavitadas o cualquier otra circunstancia que lo requiera, se puede realizar una mezcla de los polvos de colágeno con glicerina o con suero fisiológico, que adquiere una consistencia pastosa, lo que facilita su aplicación sobre la lesión, ya que esta mezcla consigue poder extenderse por toda la zona afectada.

Existe una segunda presentación del colágeno, de origen equino, que se presenta en combinación con un antibiótico del grupo de los aminoglucósidos, la gentamicina en dos de sus sales, sulfato y crobefato. Este colágeno obtenido de los tendones de los caballos es una alternativa al de origen bovino debido al potencial peligro de contagio de la encefalopatía espongiiforme bovina o enfermedad de Creutzfeldt Jakob, conocida vulgarmente como la «enfermedad de las vacas locas», aunque el cartílago traqueal bovino no está ubicado en ninguno de los órganos de la vaca.

Ácido hialurónico

Es un polisacárido de origen biológico sintetizado fundamentalmente por los fibroblastos y por otras células del organismo, como las epiteliales. En este polisacárido, el glucosaminoglicano, es un polímero lineal del ácido D-glucurónico y la N-acetilglucosamina, es el de mayor peso molecular y más abundante, que forma parte esencial de la matriz extracelular de los tejidos derivados del mesoderma embrionario e interviene en su cohesión tisular.

Acciones farmacológicas. Favorece la elasticidad y posee propiedades antiinflamatorias, hidratantes, antiadhesivas y cicatrizantes.

Otra propiedad de interés de este compuesto estriba en el hecho de ser capaz de interactuar con el colágeno y otros proteoglicanos (mucopolisacáridos) para darle mayor estabilidad y elasticidad a esta matriz extracelular.

En ocasiones, su acción se encuentra limitada debido a que algunos gérmenes patógenos liberan hialuronidasa, enzima que degrada al ácido hialurónico, y por tanto incrementa los procesos diseminativos de la infección.

Aplicaciones terapéuticas. En el tratamiento de irritaciones y lesiones cutáneas, como úlceras vasculares, por presión en estadios I y II y diabéticas, siguiendo los principios del tratamiento de las úlceras en medio húmedo. No debe utilizarse si existe hipersensibilidad conocida al producto o junto a desinfectantes derivados del amonio cuaternario, pues el ácido hialurónico puede precipitar en su presencia; se puede utilizar asociado a antibióticos tópicos. No es recomendable su empleo en heridas infectadas, ya que existen productos, dentro del arsenal terapéutico de la cura en ambiente húmedo, más específicos para este fin.

En cuanto al modo de empleo, se desbrida, si fuese necesario, y se limpian las lesiones con suero fisiológico estéril. Se aplica el producto siguiendo estrictamente las normas de esterilidad, con una frecuencia de aplicación que, como norma general, será de una o dos veces al día, pudiendo ser modificadas por el profesional cuando las características de la lesión así lo aconsejen. Se finaliza con la realización de una cura plana, aplicando un apósito secundario estéril.

Hay apósitos en diversas presentaciones como tul, crema, espuma, gel transparente o nebulizador (este último debe desecharse a los 30 días de la apertura).

HIDROCOLOIDES

La estructura clásica de un apósito de hidrocoloides es la formada por tres capas, la más externa de poliuretano, flexible oclusiva e impermeable a los líquidos y a las bacterias, o semioclusiva, permeable al intercambio gaseoso; otra capa intermedia en donde están ubicadas las partículas hidroactivas (pectina, gelatina y carboximetilcelulosa sódica), y la más interna, formada de un polímero adhesivo, el poliisobutileno, que en contacto con la herida se adhiere momentáneamente al lecho de la lesión y a la piel sana (unión seca). Posteriormente, el exudado de la herida se mezcla con las partículas hidroactivas, dando lugar a una fluidificación o gelificación (unión húmeda), lo que lleva consigo una serie de cambios físico-químicos en el lugar de la lesión. Esta estructura inicial de los componentes de este grupo ha dado lugar a una infinita variación de combinaciones y formas de presentación que se comentan más adelante.

Acciones farmacológicas. Absorben el exudado del lecho lesional y mantienen la humedad en la herida. Además este fluido neoformado en forma de gel coloidal tiene la propiedad de mantener un pH próximo a 6, ligeramente ácido, que es capaz de inhibir la proliferación bacteriana. Este medio húmedo es óptimo en las diversas etapas de la cicatrización, pues es capaz de favorecer la fibrinólisis o destrucción de la escara; esta acción desbridante parece ser debida a un proceso autolítico endógeno puesto en marcha por la humedad obtenida de los exudados de la lesión, al activarse la lisozima, que es una enzima natural de los tejidos, y a la presencia en el lecho ulceral de células polimorfonucleares activas. También tiene acciones favorecedoras en la formación del tejido de granulación debido a que el apósito, al ser impermeable al oxígeno, produce en el interior de la lesión una caída de la presión parcial de oxígeno, que origina la formación de nuevos vasos sanguíneos en el lecho de la herida, en un intento de compensar la carencia del oxígeno requerido por este medio, con el aporte local de sangre y por consiguiente de oxígeno transportado por la hemoglobina hemática (etapa de neoangiogénesis). En la fase de reepitelización también parece activar a los queratinocitos para que migren sobre el tejido de granulación neoformado hasta lograr cubrirlo en su totalidad, lo que daría lugar a la cicatrización, aunque esta opinión no es admitida unánimemente. Por tanto, lo que sí parece claro es que el pH ácido y la ausencia de oxígeno limitan el crecimiento de bacterias aerobias.

Asimismo, en los cambios de apósitos no se rompe la delicadísima malla de tejido neoformado al estar en contacto la lesión con un medio húmedo no adhesivo sobre la herida. Otros apósitos hidrocoloides presentan una

red, de diversos materiales, entre la úlcera y el gel neoformado que favorece la humedad y evita su maceración.

El alivio del dolor parece probado en multitud de estudios, aunque el mecanismo intrínseco no se conoce con exactitud; al parecer, el medio húmedo creado bajo el apósito oclusivo evita el contacto de las terminaciones nerviosas con todo aquello que pueda estimular o favorecer el dolor.

Otra propiedad importante de los apósitos hidrocoloides es que protegen mecánicamente a las lesiones ulcerales, en donde el contacto de este lecho con los productos residuales procedentes de la incontinencia urinaria o rectal, pudiera agravar el estado de la herida, aumentando el dolor de la zona ulceral por irritación con las heces o la orina, o lo que es peor, producirse la temida infección. Como factores negativos de estos apósitos, hay que considerar el mal olor que produce en algunas ocasiones al aplicarlo sobre las úlceras, debido a la pectina especialmente, circunstancia a tener en cuenta en el medio hospitalario con habitaciones con múltiples camas, así como en el entorno extrahospitalario cuando el paciente conviva con alguna persona en el mismo dormitorio. Otro inconveniente que se debe tener en cuenta es que el gel formado de esta unión presenta, a veces, una consistencia parecida al pus, pues aunque al limpiar la herida se pueda observar una lesión bien irrigada y con abundante tejido de granulación, podría ser por su aspecto, confundida con una lesión con signos clínicos de infección. Puede suceder asimismo, por acción autolítica, que tras los primeros cambios de apósitos se produzca un agrandamiento del diámetro de la lesión; esto sucede porque se eliminan los tejidos necróticos, incluso los que tienen una consistencia aparentemente sana. El mal olor, el exudado con aspecto purulento y un agrandamiento del lecho de la herida, son circunstancias que deben ser advertidos al paciente y a su entorno, a fin de evitarles preocupaciones innecesarias. Es importante, asimismo, en el cuidado de las úlceras por presión con estos apósitos, no descuidar aspectos como los cambios posturales, el correcto aporte nutricional y de líquidos, evitar el contacto de la lesión con fluidos orgánicos (heces, orina), colchón antiescaras, entre otras pautas preventivas, y en las úlceras vasculares la realización de las medidas físicas que favorezcan la cicatrización, tales como el reposo, aplicaciones de vendajes o medias de compresión, entre otras.

El modo de empleo de los hidrocoloides consiste en limpiar la lesión con suero fisiológico estéril, secando a continuación los bordes de la herida y aplicando el apósito con un movimiento de rodillo para no insertar burbujas de aire en su interior, dejando 3 cm, como mínimo, de piel sana alrededor de la úlcera. Algunos autores aconsejan apoyar la mano sobre el apósito después de aplicarlo, pues el calor desprendido mejora la adhesión. La frecuencia de los cambios es variable, dependiendo del tipo de apósito, del grado de exudación o de la etapa en que se halle la lesión, siendo conveniente como término medio su retirada a los 3 o 4 días de su aplicación, no

aconsejándose, como norma general, permanecer más de 1 semana. No obstante, estas pautas podrán ser valoradas y modificadas a criterio del profesional de enfermería, cuando las circunstancias de la lesión así lo aconsejen. No se deben aplicar de forma indiscriminada en heridas infectadas, pues existen formas de presentación asociadas con plata iónica o con alginatos, que sí está indicado su uso para este fin. Las asociaciones de los hidrocoloides con estos u otros componentes pretenden actuar sinérgicamente.

Aplicaciones terapéuticas. En úlceras por presión y vasculares en estadios I, II y III sin signos de infección. Asimismo, las presentaciones son múltiples atendiendo a tamaños, grosores, así como hidrofibra de hidrocoloides simple o con plata iónica (capaz de mantener la actividad antimicrobiana durante 14 días), apósitos transparentes (con cuadrículas que permiten observar y medir la superficie de la herida), adaptables a diversas zonas de difícil acceso como el sacro, talón, con rebordes de hidrocoloides en la que el islote central debe de cubrir la totalidad de la herida, hidrocoloides sobre un soporte no tejido de poliamida, hidrocoloides sobre polímeros elastómeros que actúan como soporte hidrofóbico, hidrocoloides montados sobre discos de polietileno capaces de lograr un almohadillado de la lesión, en forma de tules grasos con hidrocoloide y vaselina, de estructura lipídocoloidal y las asociaciones con alginatos, entre otros.

HIDROGELES

Un gel es un coloide de aspecto semisólido y gelatinoso. Las moléculas de disolvente o fase dispersante del hidrogel, la mayoría de las veces el agua, son atrapadas por las del soluto, o fase dispersa, formando un entramado a modo de red, impidiendo que el disolvente fluya y se escape. Este gel se comporta como un sólido blando y fácil de deformar, pues es capaz de adaptarse a las diferentes formas y tamaños de los lechos ulcerales. Los polímeros hidroabsorbentes o hidrogeles son un grupo de macromoléculas que poseen la capacidad de retener y ceder agua.

Acciones farmacológicas. Su base fundamental es el agua asociada a polímeros sintéticos y polisacáridos (almidón, poliuretano, alginatos sódicos o cálcicos, partículas de hidrocoloides, como la carboximetilcelulosa sódica, pectina, gelatina). Pueden formar parte de estos geles el propilenglicol, sustancia que gracias a sus grupos metilo y alcohol, permite interrelacionarse tanto con moléculas hidrófilas como hidrófobas, lo que reforzará la acción disolvente del agua en los esfacelos, su capacidad como humectante capaz de reblandecer a los tejidos desecados, producir la lisis de la fibrina, la eliminación tanto de los tejidos necróticos y las sustancias grasas presentes en el lecho ulceral, y por último la puesta en marcha de los mecanismos reparadores de la lesión. En general, los hidrogeles tratan de combinar dos propiedades fun-

damentales para su acción: la absorción y la hidratación, para poder obtener los beneficios de la aplicación de los principios de la cura en ambiente húmedo. La presencia de esfacelos y tejidos necróticos retrasan la cicatrización, por lo que deben ser eliminados de la lesión. Los hidrogeles de estructura amorfa aplicados en la etapa inflamatoria del proceso reparador de una úlcera, son capaces de absorber los restos celulares disueltos en el exudado (propiedad absorbente), lo que evita la formación de la escara.

Una vez formada la escara, los hidrogeles, en virtud de sus propiedades hidrófilas, actúan como un agente desbridante mecánico, realizando una acción rehidratante del tejido necrótico, consiguiendo activar y favorecer el desbridamiento autolítico sobre la escara, obteniendo como resultado final la disolución de las necrosis o costra, (propiedad hidratante). Posteriormente, estos productos efectúan la absorción de los restos o desechos aparecidos en el proceso autolítico, poniéndose a continuación en marcha las propiedades regenerativas beneficiosas de la cura en ambiente húmedo.

En opinión de algunos autores, los apósitos de hidrogel de estructura laminar al no ser su presentación en forma de gel semilíquido, sino que este fluido es obtenido al reaccionar el producto con los exudados presentes en la lesión, afirman que no tendrían que estar incluidos en este grupo (hidrogeles), debiendo aparecer encuadrados bajo la denominación de apósitos mixtos. Su composición suele estar formada por un tejido sin tejer, compuesto por fibras de asociaciones de algunos de los productos evaluados en este capítulo, como alginato de calcio e hidrocoloides, dando lugar en contacto con la úlcera a la formación de un gel.

Aplicaciones terapéuticas. Los hidrogeles de estructura amorfa se utilizan por sus propiedades desbridantes en úlceras necróticas secas, o lesiones que en el mismo lecho ulceral se combinan o coexisten tejidos necróticos y granulantes. Se emplean en lesiones con exudación de escasa a moderada, tales como úlceras por presión y vasculares. Los apósitos laminares tienen propiedades y usos similares a los de estructura amorfa, excepto que son más adaptables a heridas cavitarias, y como norma general de mayor capacidad absorbente. Los hidrogeles de estructura amorfa superan a estos últimos en su capacidad de acción sobre úlceras necróticas debido a su mayor poder hidratante, pues su composición, a base de soluciones acuosas, aportan un mayor grado de humedad instantánea a las costras y tejidos muertos, que la proporcionada por los apósitos laminares. Ambas presentaciones pueden emplearse eventualmente en lesiones infectadas, en especial las que contienen alginatos en su composición, cumpliendo una serie de criterios, como estar bajo supervisión médica, aplicar el producto tras la administración de tratamiento antibiótico por vía sistémica, y realizar las curas cada 24 h; este mismo período se empleará en lesiones necróticas, pudiéndose aumentar el tiempo de permanencia de estos hidrogeles, cuando la evolución de la

herida a criterio del profesional sea satisfactoria, no aconsejándose renovaciones por espacios de tiempo superiores a 3 días.

En el modo de empleo se limpiará la lesión con solución salina fisiológica, se aplica el apósito laminar o de estructura amorfa, y se termina colocando un recubrimiento secundario adecuado atendiendo a variables como: si la lesión es de origen vascular se puede emplear un apósito hidrocélular o un hidropolimérico no adhesivo; si es una úlcera por presión se puede aplicar un apósito hidropolimérico adhesivo, un hidrocoloide, o un hidrocapilar, e incluso un apósito de poliuretano o un hidrocoloide transparente. Para cambiar el apósito, respetando los períodos indicados en el apartado anterior, se retiran los restos del exudado y del gel procedente de curas anteriores en condiciones de máxima esterilidad, aplicando suero fisiológico al 0,9%. No se aconseja la utilización de antisépticos tópicos, ya que enlentecen la cicatrización.

Algunos autores recomiendan la aplicación de los hidrogeles en heridas en períodos de granulación y reepitelización, al facilitar la migración de las células epiteliales. Asimismo, su uso está indicado en lesiones cavitadas.

Se presentan en forma de apósitos laminares y en aplicadores o dispensadores de gel de estructura amorfa. Ambas presentaciones se emplearán en combinación con un apósito secundario que se elegirá atendiendo al estado de la lesión. Así, si hay una gran carga bacteriana en la úlcera, podrá asociarse con alginatos o bien con apósitos que contengan plata iónica.

APÓSITOS HIDROCAPILARES

Constan en esencia de tres estratos: una zona externa compuesta de una película de poliuretano impermeable al agua, pero capaz de impedir el paso de bacterias y virus. Esta película tiene capacidad selectiva de evaporar parte del líquido cuando aumenta la cantidad de exudado en la úlcera. Se comporta, por tanto, como una membrana semipermeable. Una capa intermedia hidrocapilar húmeda, formada por fibras de polietileno y celulosa, que gracias a su estructura a modo de una red de capilares, logran en primer lugar una absorción inmediata del exudado; esta absorción en sentido vertical al comienzo de la aplicación del apósito, da paso, en segundo lugar a una distribución horizontal del fluido obtenido; este mecanismo de acción es capaz de mantener el exudado lejos de la lesión y repartirlo posteriormente a lo largo de toda la superficie del apósito, lo que evita la maceración del lecho ulceral.

También se encuentran partículas absorbentes de poliacrilato de sodio, responsables de que el exudado absorbido se gelifique, y que este gel quede atrapado en el interior de sus moléculas de manera inmediata, lo que provoca una gran retención del exudado procedente del lecho de la lesión, creándose el medio idóneo para obtener los beneficios de la cura en ambiente húmedo.

Por último, una capa interna constituida por una red no adhesiva de polietileno, que está en contacto con la

piel pero sin adherirse sobre el lecho ulceral, aislando la lesión. Ejerce por tanto una protección del tejido ulceral, sin romper en los cambios de apósitos la delicadísima malla del tejido de granulación, incluso en presencia de lesiones poco exudativas.

Acciones farmacológicas. Tienen un efecto hidroactivo, con lo que se consigue un equilibrio hidrostático, es decir, en todas las direcciones de la lesión; son llamados así porque son capaces de absorber la humedad del lecho de la herida, y distribuir este exudado en un entramado en la zona intermedia del apósito, que simula una red de capilares. Son apósitos que utilizan la humedad del exudado de la herida para obtener los beneficios de la cura en ambiente húmedo, evitando la maceración.

Aplicaciones terapéuticas. En úlceras vasculares (apósito no adhesivo) y úlceras por presión (apósito adhesivo) con cualquier nivel de exudación. Aunque puede ser utilizado en heridas infectadas bajo supervisión médica, existen productos más específicos para este fin. Asimismo, el apósito debe ser retirado en la realización de cualquier proceso radiológico, tales como rayos X, onda corta, escáner, resonancia magnética. No debe utilizarse en caso de hipersensibilidad conocida a alguno de sus componentes.

Para su empleo, se limpiará la úlcera con suero fisiológico estéril y se secan a continuación los bordes de la herida. Se aplica el apósito utilizando el tamaño adecuado de manera que sobresalga por los extremos de los bordes perilesionales al menos 2 cm, con el fin de evitar la fuga de exudados.

La frecuencia de los cambios de apósito será valorado por el profesional de enfermería, atendiendo, entre otros, al grado de exudación de la lesión y a diversos factores, como la adhesividad del apósito a la piel, la presencia de fugas de exudados, el grado de saturación del apósito, entre los más importantes. No obstante, su grado de transparencia, «efecto semáforo», nos indica cuándo ha llegado su grado de saturación. Por término medio, cada 3-4 días, sin superar una frecuencia de renovación superior a los 7 días.

Existen estos apósitos bajo dos tipos de presentaciones sanitarias: apósito hidrocapilar no adhesivo empleado con preferencia en úlceras vasculares y apósito hidrocapilar adhesivo utilizado prioritariamente en úlceras por presión.

Todo lo expuesto con anterioridad es aplicable a ambas presentaciones, y la diferencia entre ellas estriba en la composición del recubrimiento colocado sobre el tejido perilesional de la lesión. En la presentación no adhesiva, esta zona periulceral se hallará cubierta por una capa antiadherente de un tejido sin tejer, muy suave, que como su nombre indica está recomendado para evitar la adhesión del apósito sobre las pieles muy frágiles y sensibles.

En la presentación adhesiva, esta piel perilesional será recubierta por una capa adherente de hidrocoloide, que pese a su adhesión permite una retirada atraumática, protegiendo, por tanto, la piel perilesional.

ESPUMAS HIDROPOLIMÉRICAS

Estos apósitos están distribuidos en una estructura que consta de tres capas: una interna acrílica, que no se adhiere al lecho ulceral. Un estrato intermedio hidropolimérico de poliuretano hidrofílico. Una externa de poliuretano, semipermeable, es decir, permeable a los gases y al vapor de agua pero impermeable a las bacterias y al agua.

Otra presentación son los apósitos formados por una doble capa: una interna de gel de espuma de poliuretano que está en contacto con la lesión y que contiene partículas absorbentes. Otra externa formada por una película de poliuretano, que hace de protección del medio externo.

Y también esta otra, formada por apósitos con una estructura trilaminar, compuesta por una capa interna de una lámina de poliuretano microperforada. Una capa central o intermedia absorbente hidrocélular y una externa de poliuretano.

Acciones farmacológicas. Poseen un alto grado de absorción, unos verticales en tres dimensiones transportando el exudado por unas trabéculas simulando el árbol bronquial, otros con gran capacidad absorbente debido a la naturaleza hidrofílica de sus componentes, pero teniendo, gran parte de ellos en común, una gran retención de los exudados provenientes del lecho de la herida, lo que proporciona un ambiente húmedo idóneo para la cicatrización de la herida en este medio, a lo que hay que añadir el efecto sinérgico de una permeabilidad selectiva a los gases y al vapor de agua e impermeabilidad a los líquidos y a las bacterias. Otra acción es el mantenimiento de la temperatura idónea del lecho ulceral evitando su enfriamiento, circunstancia que originaría un retraso en la cicatrización. Su capa externa también puede proteger la lesión al redistribuir las zonas de presión.

Aplicaciones terapéuticas. En úlceras vasculares y por presión de moderada a elevada exudación y úlceras de diferente etiología en estadios III y IV. Entre las contraindicaciones para su empleo, cabe señalar la hipersensibilidad conocida a alguno de sus componentes. Se debe retirar el apósito al realizar las exploraciones radiológicas. Puede ser utilizado, eventualmente, en presencia de infección bajo supervisión médica, aunque últimamente ha salido una nueva presentación, capaz de cubrir mejor estas expectativas al ser más específico para estas condiciones, al contener en su interior plata iónica hidroactiva, estando indicado, por tanto, en presencia de infección, por su efecto antibacteriano eficaz y de larga duración (apósito hidropolimérico con plata iónica).

El modo de empleo se inicia con un lavado del lecho ulceral con suero fisiológico estéril. Los antisépticos pertenecientes a los grupos de los hipocloritos y del peróxido de hidrógeno están contraindicados. Se seca la piel perilesional y se aplica un apósito que recubra el área periulceral sobrepasando al menos 2 cm, con el fin de

evitar las fugas de exudados. Los cambios de apósito se realizarán a criterio del profesional, atendiendo y valorando las características de la úlcera, como el grado de exudación, adhesividad del apósito, fugas de exudado, entre otras, no aconsejándose la permanencia en el lecho de la lesión por un período superior a 7 días.

En cuanto a las presentaciones, son múltiples y variadas: adhesivas, no adhesivas, de diferentes medidas, tamaños y formas, para zonas de difícil acceso como sacro, talón, codos, trocánteres, con reborde de hidrocoloides, con plata iónica, entre otras.

APÓSITOS DE ACCIÓN HIDRORREGULADORA

Están compuestos esencialmente por una matriz de alginato cálcico en una base de hidrocoloides y un recubrimiento de poliuretano hidrofílico, el cual es capaz de permitir una permeabilidad selectiva que regula la cantidad de humedad en el lecho de la úlcera.

Acciones farmacológicas. Al colocar el apósito, se produce una absorción instantánea e inmediata de los fluidos del lecho ulceral por la acción del alginato cálcico, lo que permite un control rápido del exudado de la herida. Luego se produce una absorción retardada por las partículas hidrocoloides de carboximetilcelulosa que potencia la acción absorbente del alginato, circunstancia que conlleva un control sostenido de la cantidad de fluido. Por último, la película externa de poliuretano hidrofílico actúa como una membrana semipermeable, permitiendo eliminar selectivamente el exceso de vapor de agua del apósito procedente del exudado del lecho de la úlcera, en un proceso de permeabilidad selectiva.

Estas tres acciones, actuando sinérgicamente, consiguen un control más eficaz del grado de humedad de la herida, lo que incide favorablemente en la prevención de la maceración en los bordes perilesionales y en el lecho ulceral, y son estas propiedades las que dan lugar a la denominación de hidrorregulador con la que es conocido este apósito.

Otra presentación de apósito con propiedades hidrorreguladoras constaría de: una capa externa, formada por una película de poliuretano que se extiende sobre una matriz adhesiva de polímeros elastómeros (caucho termoplástico y butilado, resina y aceite mineral) donde se encuentran incluidas las partículas activas de hidrocoloides (carboximetilcelulosa sódica, pectina y gelatina). Una almohadilla central absorbente compuesta por celulosa y un polímero de poliácrlato con enlace cruzado denominado por el fabricante salsorb. Una lámina no adherente de tejido sin tejer de polipropileno, que protege a la almohadilla central absorbente, sobre la que va colocada una lámina de papel siliconado, que será retirado en el momento de aplicar este apósito sobre el lecho lesional.

Esta última presentación, por su composición y sus propiedades físico-químicas, también puede ser clasificada

da en el grupo de los apósitos hidrocelulares con hidropartículas absorbentes.

Casi todos los productos utilizados en la cura húmeda tienen, en mayor o menor grado, propiedades hidroreguladoras.

Aplicaciones terapéuticas. En úlceras vasculares, por presión y en lesiones en las que se quiera conseguir un control adecuado y eficaz de la exudación siguiendo los principios de la curación de las úlceras en ambiente húmedo.

Para su empleo se limpia la lesión con suero fisiológico, y se aplica el apósito sobre la úlcera sobrepasando en 3-4 cm el borde perilesional. Los intervalos de las curas, se realizarán a criterio del profesional, y dependerán de diferentes factores, tales como la etapa evolutiva en que se encuentre la úlcera y la cantidad de exudado que presente la lesión; así, en un lecho ulceral en la fase de desbridamiento, los cambios podrán realizarse más frecuentemente que en los períodos de granulación o reepitelización. Estos cambios se efectuarán, por término medio, cada 3-4 días, pudiendo permanecer el apósito en la lesión hasta un máximo de 7 días, cuando la cantidad del exudado generado por la úlcera sea escaso. Estos apósitos semipermeables, al aislar el lecho lesional del medio externo, permiten al paciente realizar las actividades propias de la higiene diaria; son asimismo capaces de reducir el dolor de la úlcera (se piensa que por efecto de la humedad sobre las terminaciones nerviosas), teniendo un efecto protector sobre las infecciones debido a la semiestancadas del lecho ulceral, y al pH ácido creado en el medio, próximo a 6, que como es sabido tiene un efecto inhibidor de la proliferación bacteriana.

En cuanto a la presentación, existen apósitos de múltiples tamaños y formas capaces de adaptarse a diversas regiones anatómicas como el sacro, así como diferentes grosores y capacidades de absorción de los fluidos procedentes del exudado de la úlcera.

APÓSITOS DE SILICONA

Acciones farmacológicas. Los efectos dependerán del tipo de presentación. Se pueden agrupar en dos tipos. Una primera presentación que esencialmente consta de tres capas: una externa de una película permeable a los gases pero impermeable a los líquidos, una lámina intermedia de espuma de poliuretano asociada o no, según el modelo, a fibras de poliacrilato con capacidad específica de absorber el exudado de la úlcera y una interna de silicona que no se adhiere sobre el lecho ulceral, pero sí suavemente sobre la piel circundante. Sobre esta lámina se aplicará un apósito secundario.

Una segunda presentación de estos apósitos de silicona que consta de dos capas: una externa de poliamida, transparente, microporosa, con la que se consigue una estructura porosa y sin capacidad absorbente, y otra interna de silicona, que se aplicará sobre el lecho ulceral (capa adherente), con las mismas características de la

presentación anterior. En esta última presentación sobre la capa porosa de poliamida capaz de permitir el paso de exudado, aún bajo presión, se aplica un apósito secundario absorbente.

Aplicaciones terapéuticas. En úlceras superficiales vasculares y por presión (estadios I y II), por el efecto favorecedor de este apósito en la absorción del medio húmedo del exudado, lo que hace minimizar el riesgo de maceración de la úlcera. La débil adherencia sobre la piel perilesional y no sobre el lecho ulceral, previene del desprendimiento de células epidérmicas en los cambios de apósitos.

Estos apósitos, en principio, no están indicados para ser utilizarlos en heridas infectadas, pues aunque se emplean eventualmente, previa terapia con antibióticos, existen productos más específicos para este fin.

Para su uso, se desbrida la úlcera si fuese necesario, limpiando el lecho ulceral con suero fisiológico estéril, se seca a continuación la zona perilesional, y se coloca una lámina que cubra y sobrepase la piel circundante como mínimo en 2-3 cm, con la cara adherente hacia el lecho ulceral.

Finalmente, se coloca un apósito secundario. Los cambios de apósitos se realizarán según el estado y las condiciones de la úlcera, a criterio del profesional, no siendo aconsejable, sin embargo, prolongar su duración por un período superior a 7 días.

Aparte de las presentaciones mencionadas al principio de este apartado, existen unas láminas de silicona que son empleadas como profilaxis y tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides. La silicona, de forma empírica, parece conseguir una mejoría estética de estas lesiones. Su uso, que puede llegar a ser largo y continuado, como preventivo de estas patologías, puede tener una duración de entre 2 y 6 meses, y aplicado como tratamiento restaurador, entre 3 y 12 meses, con cambios diarios en ambos casos. No obstante, esta presentación laminar de los apósitos de silicona, al no estar diseñados implícitamente sobre la base de la metodología para la realización de las curas de lesiones en ambiente húmedo, no forma parte de los objetivos específicos de este tema.

En definitiva, esta clasificación de los apósitos en diferentes grupos farmacológicos es meramente didáctica, pues la tendencia en la evolución en el tratamiento de las úlceras consiste, actualmente, en la obtención de nuevas sustancias hidroactivas y la combinación de las ya existentes en las proporciones adecuadas para conseguir el efecto deseado en los distintos tipos de lechos ulcerales; por tanto, es cada vez más frecuente observar, en el ejercicio de la enfermería actual, apósitos que combinan en su composición varios grupos farmacológicos de los anteriormente expuestos, en aras de conseguir tanto la complementariedad de sus funciones curativas, como la sinergia de sus actuaciones farmacológicas, para obtener el objetivo final, que no es otro que la curación de la úlcera.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Aparicio E, Castilla C, Díez MT, Dorado A, Mendoza G, Núñez JM, Pascual J. Comportamiento terapéutico de un apósito de hidrocoloide. *Rol de Enfermería*. 2005;28:841-7.
- Arboledas J, Melero A. Apósitos de alginato cálcico e hidrocelulares en la prevención y el tratamiento de úlceras por presión. *Metas de Enfermería*. 2004;7:28-32.
- Casterllanau C, Martín M, Marcos A, Casaroni-Marano R, Reina N, Vilaró S. La función activadora de un apósito bioactivo con carga iónica sobre los fibroblastos humanos. *Metas de Enfermería*. 2005;8:50-4.
- Cuadrillero F, Sandoval P, Rodríguez F. Polvo cicatrizante de colágeno-apósito hidrocoloide. *Rol de Enfermería*. 2004;27:37-42.
- Gago M, García F, Rueda J, Muñoz AM, Gaztelu V, Vega J. La maceración: un problema en la piel perilesional de úlceras por presión y heridas crónicas. *Metas de Enfermería*. 2004;7:18-22.
- Martínez F, Segovia T, Alonso F, de Con Redondo J, Huerta T. Eficacia clínica del apósito permafoam. *Rol de Enfermería*. 2005;28:429-34.
- Martínez F, Soldevilla J, Verdú J, Torres OG, García M. Apósito hidrocelular y sulfadiazina argéntica. *Rol de Enfermería*. 2004;27:492-500.
- Ostabal I, Traverso J, Almagro LM. El tratamiento actual de las úlceras de decúbito. *Medicina Integral*. 2002;39:121-9.
- Rueda J, Segovia T, Guerrero A, Bermejo M, Muñoz AM. Ácido hialurónico: una nueva tendencia en la curación de heridas cutáneas. *Rol de Enfermería*. 2005;28:453-7.
- Rueda J, Muñoz AM, Arboix M, Gago M, García RF. Apósitos atraumáticos, ¿una propiedad o una necesidad en el tratamiento de las heridas? *Gerokomos*. 2004;15:1-8.
- Serra N, Torres OG, Romo MI, Llovera JM, Vigil-Escalera L, Soto MA, González-Parras S. Apósitos hidrocoloides liberadores de plata hidroactiva. *Rol de Enfermería*. 2005;28:93-8.
- Verdú J, Rueda J, Arboix M, Torra JE, Segovia T. Los ácidos grasos hiperoxigenados de última generación. *Rol de enfermería*. 2004;27:474-5.
- Verdú J, López P, Fuentes G, Torra JE. Prevención de las úlceras por presión en los talones. *Rol de Enfermería*. 2004;27:620-4.
- Vigil-Escalera, Quintanal LJ. Tratamiento de úlceras por presión en los talones. Comportamiento clínico de un nuevo apósito adhesivo. *Metas de Enfermería*. 2003;6:9-26.



CASOS CLÍNICOS

- 169.** Luis P., paciente de 76 años y varias veces ingresado en nuestro hospital, tiene una úlcera por decúbito muy exudativa en la región sacra, y también presenta demencia senil e incontinencia de esfínteres. En la actualidad no tiene fiebre ni signos clínicos que nos hagan sospechar la presencia de infección. ¿Sería conveniente la curación de la escara, con cura no oclusiva y el uso de un antiséptico local?, ¿podría ser una buena terapia la limpieza con suero fisiológico y administración de un apósito con base de hidrocoloides? Debido a la intensa exudación, se decide usar una pasta de hidrocoloides y cubrirla con gasas. ¿Es ésta una pauta adecuada? En caso contrario, ¿cómo lo harías?
- 170.** Juan L., paciente de 86 años, tiene una úlcera muy exudativa en el talón, por lo que le aplicamos un apósito de hidrocoloide diseñado para su adaptación al talón. Tras los primeros cambios de apósitos, los familiares del paciente nos comentan asustados que, al realizar la cura, aprecian un agrandamiento del diámetro de la herida, con la presencia de mal olor y de un fluido de consistencia parecida al pus. El profesional observa, no obstante, un epitelio en proliferación. Se comprueba que el paciente no tiene fiebre. ¿Debería suspenderse esta pauta de tratamiento? ¿Qué explicación podríamos darles a los familiares de este hecho? ¿Puede el paciente ducharse manteniendo el apósito la impermeabilidad al agua? ¿Qué factores tendríamos en cuenta para decidir la fecha de los próximos cambios de apósitos?
- 171.** Ramón J., paciente de 68 años, tiene una úlcera vascular en el tercio medio de la pierna derecha, con intensa exudación, mal olor y posibilidad de infección. Además de las medidas generales, como antibioterapia por vía oral o parenteral, si fuese necesario, reposo del miembro, etc., ¿se le podría aplicar un apósito de alginato cálcico?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

- 379. El alginato cálcico:**
- Es un derivado del almidón.
 - No está indicado su empleo en lesiones exudativas.
 - No tiene capacidad de asociarse en un mismo apósito a otros fármacos como los hidrocoloides.
 - Con el exudado de la lesión, el alginato cálcico se transforma en alginato sódico.
 - Es un potente antiséptico.

380. Señalar cuál de las siguientes afirmaciones es correcta:

- a) Los apósitos hidropilares inhiben la formación del tejido de granulación.
- b) En las curas de las úlceras en ambiente húmedo tratadas con hidrocoloides está contraindicada la limpieza de la herida con suero fisiológico.
- c) El ambiente húmedo disminuye significativamente el tiempo de cicatrización de las heridas.
- d) Las pomadas desbridantes están contraindicadas para reblandecer la costra de una úlcera.
- e) Los antisépticos tópicos favorecen el crecimiento del nuevo tejido de granulación.

381. Señale la respuesta verdadera de estas aseveraciones acerca de los apósitos de hidrocoloides:

- a) Originan en el lecho de la herida un pH = 8 aproximadamente, cuya ligera alcalinidad inhibe la proliferación bacteriana.
- b) Está contraindicado el empleo simultáneo con hidrogeles de estructura amorfa.
- c) Actúan mejor en condiciones de sequedad, ya que son capaces de favorecer los efectos desbridantes o de destrucción de la costra.
- d) Por acción autolítica, tras los primeros cambios se puede producir un agrandamiento del lecho de la herida.
- e) No pueden utilizarse en pacientes con lesiones donde la incontinencia urinaria y/o rectal pueda agravar el estado de la herida.

382. Ante un paciente con grave riesgo de formación de una úlcera en la piel, ¿cuál de estas medidas farmacológicas es la más adecuada para evitar su formación?

- a) Realizar frías de alcohol alcanforado sobre la zona hiperémica.
- b) Administrar un apósito con plata iónica.
- c) Aplicar sobre la zona expuesta a riesgo de aparición de una úlcera, povidona yodada 3-4 veces por día.
- d) Limpiar la zona con suero fisiológico o peróxido de hidrógeno.
- e) Administrar ácidos grasos hiperoxigenados en solución o emulsión 2-3 veces por día.

383. En una úlcera crónica, con signos clínicos de infección, el tratamiento mientras se confirma esta hipótesis será con:

- a) Polvos de antibiótico por vía tópica.
- b) Suero fisiológico sobre la lesión siguiendo los criterios de la Gneapp cada 5 días.
- c) Colágeno aplicado sobre la lesión.
- d) Un apósito de alginato o cualquier otro que lleve asociado la presencia de plata iónica.
- e) Ácido hialurónico.

384. Señale cuál de estas aseveraciones es cierta, siguiendo la pauta de tratamiento según la Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR), ante la aparición de una úlcera distal en la pierna:

- a) Limpiar el lecho ulceral con suero fisiológico (cloruro de sodio al 0,9%) y aplicar un apósito diseñado para la cura en ambiente húmedo, como de silicona o poliuretano.
- b) Se debe de aplicar sobre la lesión un antiséptico muy potente para evitar que la úlcera aumente de tamaño.
- c) Administrar hielo sobre el lecho lesional para impedir la fase inflamatoria de la úlcera.
- d) Aplicar sobre la lesión un antiséptico con un alto coeficiente de absorción por la piel, con el fin de que al actuar en profundidad evite la infección.
- e) Dispensaremos un antibiótico tópico de amplio espectro sobre la lesión.

CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

M.P. Daroqui Agustí, S. Castells Molina y M. Hernández Pérez

OBJETIVOS

- Conocer la importancia del cumplimiento terapéutico.
- Citar las variables que influyen en el cumplimiento terapéutico.
- Diferenciar las ventajas e inconvenientes de los métodos de valoración del cumplimiento terapéutico.
- Conocer las distintas estrategias de mejora del cumplimiento terapéutico.
- Reconocer la importancia del equipo sanitario en el cumplimiento terapéutico

INTRODUCCIÓN

La importancia del cumplimiento terapéutico comenzó a ponerse de manifiesto en la década de 1970, a partir de la aplicación progresiva de la monitorización de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos. En la actualidad son múltiples los estudios, tanto de ámbito internacional como nacional, que sitúan el grado de incumplimiento farmacológico en cifras que oscilan entre el 30 y el 70%.

El cumplimiento terapéutico referido a los fármacos es tal que, por excelente que sea, no es posible conseguir una adecuada respuesta terapéutica si los pacientes no toman la medicación de forma correcta; por lo tanto, el cumplimiento es uno de los eslabones imprescindibles para la supuesta eficacia de un medicamento.

Definiciones, conceptos y aspectos relacionados

Adherencia. Algunos autores rechazan el vocablo *cumplimiento* porque adjudica al paciente un papel pasivo respecto a las prescripciones sanitarias y prefieren los términos *adhesión* o *adherencia*, en los que encuentran un matiz positivo implicando la participación voluntaria del paciente, ya que éste responde a las indicaciones facultativas, las asume y las «hace suyas». No se refiere sólo a la medicación, sino que también incluye las medidas no farmacológicas (higiénicas, dietéticas, controles), que forman parte del tratamiento global del que se espera la curación, mejoría o desaparición de los síntomas.

Observancia. La conducta del paciente coincide razonablemente con el conjunto de medidas y comportamiento indicados por el médico.

Cumplimiento. Cuando se siguen y cumplen correctamente las indicaciones terapéuticas. La información cuidadosa y detallada, con lenguaje sencillo y asequible, es el primer peldaño para garantizar el cumplimiento y la adherencia.

No cumplimiento (o incumplimiento). Existen distintas formas de incumplimiento, bien por abuso o por omisión, en cuyo caso puede deberse al abandono, a la toma ocasional o uso esporádico de la medicación.

El cumplimiento ha sido definido por diferentes autores: Según Haynes, el cumplimiento terapéutico es la medida en que los comportamientos del paciente coinciden con la prescripción médica, en términos de toma de medicación, dietas que seguir o llevar a cabo cambios en su estilo de vida. Para Boza supone el razonable entendimiento por parte del paciente acerca de las necesidades de tratamiento y de sus diferentes posibilidades, seguido de la acción apropiada. Galperin define el cumplimiento como la medida en que el paciente responde a las indicaciones médicas y las «hace suyas», existiendo diferentes motivaciones por parte del mismo que explican los grados de adhesión a las distintas indicaciones.

La forma de determinar en qué medida se produce incumplimiento es difícil de establecer, ya que son muchos los factores que influyen en su evaluación. Entre ellos, la metodología del estudio, las características de la muestra, la selección de los pacientes para el estudio, la enfermedad que hay que tratar, las características del tratamiento, el lugar de administración del tratamiento, el seguimiento de los pacientes, etcétera.

Haynes y Sackett, tras hacer una revisión sobre el cumplimiento en 250 enfermedades, señalan que se expresa con la regla de los tercios: un tercio de los enfermos toma la medicación tal como se ha prescrito, otro tercio sólo algunas veces y el tercio restante casi nunca.

En lo relativo al seguimiento de otras prescripciones no medicamentosas, como la asistencia a las visitas concertadas, la participación en programas de salud, la adaptación a las dietas, los cambios en el estilo de vida, así como las modificaciones de hábitos perjudiciales, deben considerarse tan importantes como el hecho de tomar correctamente la medicación, ya que sin el cumplimiento de estas recomendaciones sería imposible completar de forma integral el tratamiento, al propio tiempo que se vería dificultado el seguimiento y evaluación del mismo.

Comprender el comportamiento del paciente que incumple con un tratamiento es una cuestión bastante compleja, ya que su incapacidad para cumplir con el régimen prescrito está en muchas ocasiones mediatizada por múltiples variables. Los miembros del equipo de salud deben conocer en qué medida el paciente cumple con el tratamiento prescrito, así como estimularlo para que siga con el mismo, lo cual requiere trabajar conjuntamente para ayudarlo a conseguir una vida más saludable.

VARIABLES QUE INFLUYEN EN EL INCUMPLIMIENTO

Debido a la complejidad del fenómeno del incumplimiento, son muchas las variables que influyen en él. Haynes, en 1976, realizó una revisión sobre el estudio del incumplimiento en la que identificó más de 200 variables. Estas variables son las responsables de las causas, actuando como condicionantes del incumpliendo y se dividen en seis grupos.

Variables derivadas de los profesionales sanitarios

La responsabilidad y la motivación tanto del médico como de la enfermera en relación con el cumplimiento son variables fundamentales que condicionan el resto de factores derivados de la relación que se establece entre estos profesionales y los pacientes.

Las explicaciones dadas por los profesionales sanitarios sobre el tratamiento (importancia, dosis, efectos adversos) son imprescindibles para que el paciente comprenda y pueda seguir las recomendaciones. En ocasiones, y derivado de las masificaciones de las consultas, no es posible dedicarle al paciente el tiempo que éste precisaría, quedando limitada así la posibilidad de instruirlo de forma adecuada.

Variables derivadas del paciente

El cumplimiento satisfactorio no se alcanza sin una respuesta colaboradora por parte de los pacientes, siendo imprescindible que éstos comprendan tanto el tratamiento prescrito, como resultados que se espera obtener, así como las consecuencias derivadas del incumplimiento.

La variables que motivan el cumplimiento son, entre otras: el modelo de creencias de salud del paciente, las motivaciones, la percepción de la gravedad de la enfermedad, la confianza en el tratamiento, la percepción de los beneficios terapéuticos, la satisfacción, la consecución de sus expectativas y los hábitos positivos.

Variables derivadas de la enfermedad

Estas variables, al igual que las derivadas del paciente, son consideradas de predicción débil. Entre otras, se consideran aquellas relacionadas con la sintomatología, así como la incapacidad derivada de ésta; el tiempo de duración del proceso, ya que a mayor duración del tratamiento, mayor incidencia en el incumplimiento. También hay que tener en cuenta las enfermedades en las que se ve afectada la memoria o en las que hay trastornos de la conducta, puesto que favorecen el incumplimiento. Además, la coexistencia de diversas patologías incide de forma negativa en el cumplimiento, así como la percepción de gravedad por parte del paciente es una variable facilitadora del cumplimiento y más influyente que la propia gravedad de la enfermedad.

Variables derivadas del régimen terapéutico

Actualmente se consideran y asumen como variables de predicción moderada, aunque existe controversia en relación con ellas. Son las siguientes:

1. Las indicaciones: debido a las modificaciones que éstas requieren en los hábitos y estilos de vida, provocando distintos grados de adhesión en función de los distintos regímenes terapéuticos a seguir.
2. La duración: a mayor duración del tratamiento, mayor grado de incumplimiento.

3. La dosis y la posología: el número de tomas elevado, la cantidad de éstas y los distintos tipos de medicamentos que el paciente debe tomar son obstáculos para el seguimiento del tratamiento.
4. La vía de administración y la aparición de efectos secundarios.
5. Las dificultades en la obtención del fármaco: coste y cercanía del punto de adquisición.
6. Las dificultades en el manejo del envase, especialmente en ancianos.

Variables derivadas del ambiente y de la estructura sanitaria

Las variables más reconocidas son: la accesibilidad de los pacientes, la infraestructura de los centros en cuanto a la recepción y acogida del paciente y la adecuada coordinación entre los distintos profesionales que atienden al paciente.

Otras variables identificadas son: el entorno familiar, el prestigio tanto de la institución como de los profesionales de la misma, el soporte social del paciente, ya que existen evidencias de que a mayor soporte social mayores índices de cumplimiento.

Variables derivadas de la propia decisión del paciente para incumplir

Existe un alto porcentaje de pacientes que incumplen manifestando una serie de razones que les llevan a no seguir el tratamiento (Teoría del «paciente con decisorio razonado»). La mayor parte de la veces estas razones suelen ser lógicas y de fácil resolución cuando el equipo las conoce. El cumplimiento de un tratamiento por parte del paciente debe entenderse como un acto voluntario que se realiza después de haber recibido las indicaciones oportunas, y que está mediatizado por los distintos razonamientos del paciente: las opiniones del paciente respecto a su enfermedad; el intento de curar su enfermedad según sus creencias y los consejos de quienes le rodean; si no encuentra mejoría recurrirá a consultar con el médico; tras conocer la opinión médica la contrastará con la suya propia y si es coincidente seguirá el tratamiento.

Dentro de los motivos que el paciente argumenta con razonamientos lógicos para voluntariamente no adherirse al tratamiento se encuentran: el abandono parcial por el elevado número de dosis, los horarios de las tomas, la toma de la medicación durante un viaje o los fines de semana, aparición de efectos indeseables; abandono por una mejoría clínica, no estar de acuerdo con el diagnóstico, alto precio del tratamiento e imposibilidad para asistir a la consulta a recoger las recetas. El olvido involuntario en ocasiones no es reconocido por los pacientes, que argumentan que toman la medicación correctamente, llegando a creer que es el equipo sanitario quien se equivoca al diagnosticar al paciente de incumplimiento terapéutico.

Las consecuencias sanitarias derivadas del incumplimiento son importantes, y dan lugar a una disminución de la eficacia y la efectividad de las medidas terapéuticas y a un aumento de la morbilidad. Entre otras consecuencias, podemos encontrar: *a)* aumento del número de consultas en atención primaria, así como del número de pruebas complementarias; *b)* desconfianza en el médico de familia; *c)* disfunción familiar; *d)* aumento de asistencia a los servicios de urgencia y reingresos hospitalarios, y *e)* aumento de los costes del tratamiento.

MÉTODOS PARA MEDIR EL CUMPLIMIENTO

El cumplimiento es complejo por la cantidad de factores que influyen en él. Además de cuantificarlo, interesa conocer los factores implicados en el mismo. El cumplimiento no es un todo en sí mismo. Un paciente puede cumplir adecuadamente determinadas indicaciones y no hacerlo sobre otras. Así, resulta que no disponemos de un método que nos permita valorar todos los aspectos del cumplimiento y, menos aún, que tenga la suficiente sencillez para incorporarlo como método sistemático habitual en las consultas.

Los métodos que valoran el incumplimiento se han clasificado, según Gil-Merino, en dos grandes grupos:

Directos

Se basan en determinar el fármaco supuestamente tomado, o sus metabolitos, en algún líquido biológico del paciente, asumiendo que esta determinación expresa que el enfermo lo ha tomado. Se requiere disponer de los métodos de detección adecuados y conocer la farmacocinética del medicamento.

Son métodos objetivos, muy específicos, con frecuencia sofisticados y costosos. No se dispone de las técnicas apropiadas para valorar todos los fármacos. Las pruebas no están exentas de dificultad analítica y se debe conocer la fiabilidad del método de determinación. En cualquier caso, están fuera del alcance de la Atención Primaria, ya que por su complejidad quedan limitados a casos muy concretos, habitualmente para estudios sobre los efectos de los fármacos y con objetivos de investigación. Además, estos métodos plantean otros problemas para el paciente: suelen ser incómodos si se realizan de forma reiterada, puede falsear los resultados tomando sólo la medicación previa al estudio e influyen mucho la vía y horario de administración del fármaco, así como la presencia o no de otros medicamentos y/o alimentos.

Indirectos

Son métodos sencillos, baratos, que reflejan en mayor o menor grado la conducta del paciente. Son los más útiles en la práctica clínica de atención primaria. Tienen el inconveniente de no ser objetivos y tienden a sobreestimar el cumplimiento, con lo que identifican sólo a parte de los malos cumplidores. Los más conocidos y empleados son:

Juicio clínico del médico. Suponen una estimación que el médico hace sobre el cumplimiento del paciente en relación con el conocimiento previo del mismo. En general, los médicos tienden a sobrestimar el grado de cumplimiento de los pacientes y éstos lo engañan de forma más o menos consciente sobre su grado de cumplimentación, tal vez porque cree que la imagen de buen cumplidor hará que sea mejor aceptado. Ya Hipócrates señalaba en uno de sus aforismos, que el enfermo miente a menudo cuando se le pregunta y no dice la verdad para proteger la relación entre médico y enfermo. Varios estudios demuestran que este método es tan inexacto como si las valoraciones del cumplimiento de cada paciente se realizaran al azar.

Asistencia a las citas. Se estima que la ausencia a citas concertadas para el seguimiento del paciente es una de las formas más frecuentes y graves de incumplimiento y tiende a asumirse que quienes no acuden a ellas, raramente cumplen cualquier otra indicación terapéutica, aunque esto no ha sido demostrado. Tiene el inconveniente de que no aporta información acerca del motivo de las mismas, que sería interesante conocer. Por otra parte, la asistencia a las citas concertadas no asegura un buen cumplimiento de las restantes indicaciones terapéuticas.

Logros del tratamiento o valoración de la eficacia terapéutica alcanzada. El resultado terapéutico puede considerarse la expresión del cumplimiento cuando hay una relación estrecha entre esa adherencia terapéutica y el efecto deseado, si sabemos que la toma del medicamento a las dosis prescritas permite la curación o el control en todos los enfermos a quienes se administra. Es decir, supone que establecidos los objetivos del tratamiento alcanzables con la medicación indicada, si no se logran, está expresando un mal cumplimiento y, a la vez, que un resultado terapéutico adecuado o eficaz permite afirmar que existe un buen cumplimiento.

Los problemas surgen cuando, como es frecuente, los tratamientos pueden ser sólo parcialmente eficaces; por ejemplo, un fármaco aislado tomado de forma correcta rara vez consigue un control adecuado en más del 60-70% de los hipertensos esenciales. En esa circunstancia no es correcto calificar al paciente de no cumplidor, cuando lo que fracasa es la eficacia terapéutica del medicamento; en otros casos, el resultado terapéutico está influido por factores independientes del grado de cumplimiento del tratamiento farmacológico que se estudia, tales como realizar o no simultáneamente una dieta adecuada o presentar alguna circunstancia intercurrente que influya en la eficacia del fármaco, por ejemplo una diarrea que altera su absorción.

Valoración de los efectos secundarios. La mayor parte de los medicamentos tiene efectos secundarios, que no siempre son nocivos, pero cuya presencia es un marcador de que el paciente los tomó; por ejemplo, el descenso de la frecuencia del pulso por la toma de bloqueadores β ,

la aparición de coloración rojiza en la orina por la toma de rifampicina o las heces oscuras por la toma de hierro; si estos efectos no aparecen se infiere que existe mal cumplimiento.

El método tiene el inconveniente de que no son demasiadas las situaciones en que esta sencilla valoración puede realizarse; por otra parte, la relación entre la toma y los efectos secundarios puede ser tenue o, en determinados casos, el efecto parece causado por el hecho de estar medicado (efecto placebo) más que por la propia medicación.

Recuento de comprimidos. Se basa en el recuento de la medicación restante en el envase prescrito y que el paciente debe aportar en la visita siguiente; o visitando al paciente en su domicilio. Conociendo la fecha de inicio puede calcularse los comprimidos tomados y ver qué porcentaje representan sobre los prescritos a través de la fórmula:

$$\% \text{ de cumplimiento} = (\text{Número de comprimidos que previsiblemente tomó el paciente} / \text{número de comprimidos que le ha prescrito su médico}) \times 100;$$

considerándose paciente cumplidor el que tiene un % de cumplimiento = 80-110

Son requisitos imprescindibles que se haya recetado un número de comprimidos mayor de los que debe tomar, se conozca exactamente la fecha de inicio del tratamiento, cuántos fueron indicados y que se aporte el envase en la visita de control. El método es sencillo, pretende ser objetivo, pero tiene limitaciones: *a)* se asume que la medicación ausente la ha tomado el paciente, lo que puede no ser cierto, bien porque no la tomó, exista un engaño más o menos intencionado (se retiraron pastillas del envase, cayeron al suelo, etc.) o las tomaron otras personas; *b)* su repetición facilita que el enfermo aprecie que está siendo controlado; *c)* el envase puede extraviarse o no aportarse al control por olvido, y *d)* en determinados países en los que la dispensación está cuantificada, puede existir un error del farmacéutico en el número de comprimidos facilitados.

El método sobrestima la cumplimentación, por lo que se ha tratado de perfeccionar introduciendo en él elementos.

Monitores electrónicos de la medición. Se acoplan a los envases de medicación y funcionan como un contador automático y continuo de comprimidos, que registra la fecha y hora de los momentos en que se retira el comprimido del envase.

El recuento de comprimidos informa de la dosis total tomada y no de su distribución temporal. Asimismo, se hacen visitas no concertadas en el domicilio del paciente, o mediante llamada telefónica pidiendo que sea el propio enfermo el que haga el recuento en ese momento.

El método no está exento de limitaciones, ligadas no sólo a los problemas técnicos de los registros o su coste, sino que la apertura del envase no garantiza que la medicación se haya tomado.

Técnicas de cumplimiento autocomunicado. Las visitas y entrevistas con el paciente pueden ser utilizadas para conocer su adhesión a la terapéutica. En general, esta técnica se basa en pedir al enfermo que informe sobre su cumplimiento a través de preguntas directas o la cumplimentación de informes abiertos o cerrados, es decir, responder a cuestionarios.

Para ello, el personal sanitario debe poseer características de buen comunicador, como son: *a)* empatía o capacidad para comprender las emociones y pensamientos del paciente; tiene una manifestación verbal («yo comprendo...») y no verbal, mediante el contacto ocular, aproximación física, etc.; *b)* calidez, o clima que rodea al encuentro (en personas frías y cálidas, es fundamentalmente no verbal); *c)* respeto, manifestado como interés por la salud del paciente sin emitir juicios de valor, y *d)* concreción o delimitación de los objetivos mutuos del paciente y el personal sanitario.

Varios estudios han demostrado que estos métodos son útiles; tienen además la ventaja de proporcionarnos información acerca del origen o causa del incumplimiento; en general son poco costosos y muy fiables si el paciente afirma no cumplir bien, en este caso suelen decir la verdad y este colectivo responde bien a las medidas de intervención. Sin embargo, tienen el inconveniente de sobreestimar el buen cumplimiento, probablemente porque el paciente quiere ser valorado positivamente por el personal sanitario y magnifica su adhesión a los comportamientos específicos que le han sido indicados.

Para obtener resultados válidos, en las entrevistas es imprescindible que las preguntas no generen sentimientos de culpa o que su confesión sea socialmente aceptable. Para Haynes y Sackett, una forma adecuada de preguntar sería: «La mayoría de las personas tiene dificultad en tomar sus comprimidos, ¿ha tenido usted dificultades en tomar todos los suyos?» (pregunta facilitadora), y en caso de respuesta, se le pregunta sobre los comprimidos tomados en el último mes, considerándose cumplidor aquel paciente cuyo recuento de comprimidos se sitúa entre el 80 y el 110%. Para Galperin sería: «Hay mucha gente que tiene dificultades para seguir las indicaciones terapéuticas, ¿por qué no me cuenta cómo le va a usted?»

De las otras variedades del cumplimiento autocomunicado, la elaboración de informes del enfermo ha sido muy utilizada. Un ejemplo es contestar por escrito al test de Morinsky-Green, que evalúa las respuestas a cuatro preguntas relacionadas con el tratamiento de la hipertensión arterial; se orienta a valorar actitudes, no información:

- ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para la presión arterial? Sí/No.
- ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas? Sí/No.
- Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación? Sí/No.
- Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla? Sí/No.

Una respuesta inadecuada clasifica al paciente como posible no cumplidor.

Conocimiento de la enfermedad por parte del paciente.

Se basa en la asunción de que el enfermo que conoce mejor su enfermedad, tiene una mejor adhesión a la terapéutica, lo que no siempre resulta ser cierto. Habitualmente utiliza cuestionarios con preguntas sencillas de respuesta cerrada o abierta, que permiten valorar el grado de información que el paciente tiene de su enfermedad. Algún estudio realizado con ellos demuestra tener una buena sensibilidad. Un ejemplo sería la aplicación del test de Batalla, que valora el conocimiento que tiene el enfermo acerca de la hipertensión arterial, clasificándose como buen cumplidor el paciente que responde bien a las tras preguntas siguientes, y como no cumplidor el que responde de forma incorrecta a una de ellas: *a)* ¿es la hipertensión arterial una enfermedad para toda la vida?; *b)* ¿se puede controlar con dieta y/o medicación?, y *c)* cite dos o más órganos que puedan lesionarse por tener la presión arterial elevada.

Otros métodos. Se ha utilizado la valoración de las recetas retiradas de las farmacias. Su validez es escasa, ya que la adquisición del medicamento en modo alguno garantiza su toma en la forma prescrita, y menos aún en un sistema sanitario como el nuestro en que un colectivo importante puede obtener la medicación sin coste alguno.

El método ideal

Es evidente que no existe un método ideal. Muchos autores apoyan la utilización de varios de ellos a la vez, seleccionados en función de las necesidades y los recursos disponibles. Sin embargo, si se quiere valorar la eficacia a los efectos de los fármacos, puede ser imprescindible utilizar métodos directos. En la práctica clínica en atención primaria, por sus características asistenciales, se precisan métodos sencillos, poco costosos y que requieran poco tiempo; habitualmente suelen ser indirectos.

Los métodos de entrevista directa (cumplimiento autocomunicado), siendo muy respetuoso con las preguntas y observando la metodología antedicha, son los más recomendados. En aquellos pacientes que nos dicen no tener dificultad en el cumplimiento, que supuestamente son buenos cumplidores, pero entre los que habitualmente existe un exceso de prevalencia (efectos de falsos buenos cumplidores o falsos negativos) se debe completar con una técnica llamada de la comprobación fingida (Boys Pipeyante); consiste en obtener una muestra de orina del paciente y explicarle que se va a enviar al laboratorio para valorar su contenido del medicamento indicado y pedirle que prediga si el resultado será positivo o negativo. De no utilizarse, se puede complementar con la valoración de los logros conseguidos con el tratamiento o en su caso la asistencia a las citas programadas.

Haynes y Sackett proponen seleccionar primero a los pacientes que han faltado a las citas o han abandonado el

seguimiento y aquellos en los que el control terapéutico conseguido es inadecuado. En ellos, por entrevista, recuento de comprimidos o métodos directos se identifica a los no cumplidores en una fase ulterior.

ESTRATEGIAS PARA MEJORAR EL CUMPLIMIENTO

Blackwell señala que es preferible abordar el problema de un bajo cumplimiento que asumir sus consecuencias. Si conocer el grado de cumplimiento de un colectivo es importante, más aún es identificar el comportamiento respecto al mismo de un individuo en particular y los factores implicados en él. Pero aun así, su interés es escaso si no es posible aumentar el grado de cumplimiento de aquellos que detectamos como incumplidores. Se precisa conocer y desarrollar estrategias para aumentar el cumplimiento. Según Haynes-Sackett, debemos saber que antes de desarrollar cualquier estrategia que pretenda aumentar el cumplimiento es imprescindible tener en cuenta las siguientes premisas: *a*) que el conocimiento de la enfermedad sea correcto; *b*) patologías crónicas (diabetes, hipertensión, dislipemia, depresión, esquizofrenia, etc.); *c*) que el tratamiento disponible sea eficaz; *d*) que es posible realizar la intervención planificada, y *e*) que el paciente esté informado y acepte participar.

De forma arbitraria podemos clasificar las estrategias de intervención en tres tipos fundamentales, que pretendan modificar un comportamiento mediante distintas actuaciones: *a*) de tipo informativo o educativo; *b*) de apoyo o supervisión, y *c*) por actuaciones sanitarias que faciliten la cumplimentación.

Estrategias informativas o educativas

Las enfermedades con frecuencia imponen cambios en los hábitos de vida, otras veces es la terapia la que impone dichos cambios. Modificar actitudes y conductas es difícil, imposible a veces. La actuación más elemental es informativa, se requiere una educación sanitaria orientada a la adquisición de pautas de comportamiento beneficioso para preservar o recuperar la salud; ya se ha señalado cómo el conocimiento de enfermedades puede aumentar la cumplimentación terapéutica.

La educación sanitaria puede realizarse: *a*) de forma individual o por grupos; *b*) por el médico u otro personal sanitario e incluso a través de los medios de comunicación social; *c*) de forma verbal o escrita, mediante la entrega de material formativo, como por ejemplo, entregar al paciente una ficha farmacológica adaptada a sus características, para que conozca los aspectos más relevantes del fármaco como sus acciones, consideraciones y efectos adversos; *d*) utilizando formas que faciliten la participación, como la discusión en grupos, aprendizaje de técnicas de autocontrol diagnóstico o terapéutico, y *e*) empleando técnicas de refuerzo positivas que resalten los beneficios de la cumplimentación.

Estrategias de apoyo, supervisión y prevención

Las técnicas más directamente orientadas a modificar comportamientos del paciente son más eficaces que las meramente informativas. Una tendencia actual de la práctica clínica supone implicar cada vez más al ciudadano en la conservación de su salud y en su recuperación si aquélla se pierde. Este enfoque es beneficioso para la propia salud del individuo. En este sentido, se favorece el desarrollo de las técnicas que aumentan su responsabilidad: las de autocontrol diagnóstico o terapéutico o los llamados contratos de contingencia en los que el médico, en cada visita, establece con el paciente un contrato escrito sencillo, en el que éste asume responsabilidad en su tratamiento a cambio de beneficios asegurados por el médico.

También se han demostrado eficaces los recordatorios para acudir a las visitas de control, que se pueden realizar con llamadas telefónicas o enviando cartas, o desde la oficina de la farmacia al acudir a comprar el medicamento o cuando se toma la presión arterial. Los recordatorios son útiles para valorar cómo ha sido el tratamiento, si se ha tomado la medicación, si es necesario seguir con la misma o si es preferible suspender el tratamiento o sustituirlo por otro.

Algunos autores subrayan la conveniencia de ir variando el tipo de recordatorio (carta, teléfono), iguales fines cumplen las visitas a domicilio o a los centros de trabajo.

La implicación familiar es importante sobre todo para determinadas enfermedades o actitudes terapéuticas (dietas hipocalóricas, abandono de hábitos tóxicos, incapacitados con trastornos de memoria o mentales, etc.). La familia debe entender la importancia de la enfermedad y de su colaboración, adoptando una postura positiva y conocer que no está exenta de riesgos, ya que puede alterar la dinámica familiar.

Estrategias sanitarias

En esencia se trata de favorecer la integración en el sistema sanitario y facilitar las indicaciones terapéuticas; en unas ocasiones depende del propio equipo sanitario, y en otras de la estructura asistencial (facilitar el acceso, reducir el tiempo de espera, recuerdo de citas, etc.). El estudio de los factores implicados en el cumplimiento persigue diseñar medidas encaminadas a mejorar el mismo, lo cual no es sencillo. Los mayores beneficios que pueden lograrse a través de mejorar ciertas condiciones de la actuación del equipo sanitario repercuten sobre la posible actitud del paciente, lo que en esencia supone reforzar o mejorar la relación entre sanitario y paciente.

Para valorar el grado de cumplimiento de la población existen distintos medios, como la encuesta, en la que se incluyen: datos personales, estilo de vida, tratamiento terapéutico, grado de control y los tests de Haynes-Sackett, Batalla, Morinsky-Green, etc., permitiéndonos por un lado conocer la población cumplidora y no cumplidora, y por otro, facilitando el seguimiento para así conocer la efectividad de las distintas intervenciones.

Se ha demostrado que la conducta del paciente estará en parte relacionada con la actitud del equipo sanitario y que una charla de sólo 3 min con el paciente sobre el tratamiento puede mejorar el cumplimiento. Dentro de las estrategias que nos permitirán mejorar el cumplimiento y que derivan del equipo sanitario destacamos, entre otras:

1. Convencerse de la importancia del cumplimiento e implicarse en programas orientados a mejorarlo. Conocer y poner en práctica métodos sencillos de identificación del paciente no cumplidor.
2. Ser motor de actuaciones en su ámbito de intervención, que aumenten la educación sanitaria del paciente, realizándola en su consulta y colaborando con el equipo de su centro, lo que puede suponer un cambio en sus propias actitudes; debe considerar que el tiempo dedicado a informar al paciente acerca de la enfermedad que padece, cómo se deben tratar o controlar los posibles efectos adversos, no es un subproducto de la visita, sino algo importante.
3. Mejorar sus técnicas de comunicación, la forma de realizar la entrevista personal, teniendo en cuenta las siguientes consideraciones: *a)* utilizar frases cortas, las frases no deben tener una longitud mayor de 20 palabras; por ejemplo: «Usted tiene el colesterol alto. Es importante que siga el tratamiento y su dieta y no olvide caminar todos los días, aunque sólo sea 1 h»; *b)* las palabras que utilicemos deben tener un bajo contenido emocional; por ejemplo, decir «peligroso» en lugar de «maligno»; *c)* deberemos remarcar y pronunciar correctamente las palabras o los conceptos importantes que el paciente debe entender, con entonaciones distintas; por ejemplo, si utilizamos un tono monótono dispersaremos la atención del paciente, no conseguiremos despertar su interés y lo aburriremos, y *d)* en ocasiones es conveniente acompañar la información verbal con información no verbal o táctil; por ejemplo, en el caso de una persona que acude a pesarse mostrarle en la gráfica los cambios de peso, utilizar folletos y dibujos, aunque en ocasiones no se dispone de ellos, con un poco de creatividad pueden diseñarse. El objetivo es dar información por más de una vía.

Por otra parte, existen elementos conceptuales en la emisión de mensajes informativos, como son: *a)* enunciación, explicando al paciente los contenidos que se van a tratar, tanto del tratamiento, como de la enfermedad; por ejemplo: usted tiene la presión arterial y el colesterol un poco altos, primero le explicaré características de su enfermedad y luego sobre su tratamiento; *b)* ejemplificación, para lograr una mejor comprensión de los mensajes con ejemplos de la vida cotidiana: «Cuando se tiene hipertensión la sangre va haciendo una fuerza en los vasos sanguíneos, como si pasara agua a mucha presión por las tuberías de su casa»; *c)* racionalidad, explicando al paciente cómo actúa el fármaco prescrito, por ejemplo: «Estas pastillas le

ayudarán a eliminar líquido (diuréticos) y así le bajarán la presión arterial»; *d)* mostrar los cambios y escribirlos, por ejemplo: «Cuando se levanta, ¿toma agua? Pues, en ese momento es cuando debe tomar las pastillas de la presión arterial». A veces puede resultar útil un despertador para recordar la toma de la medicación, y *e)* comprobar la asimilación, asegurándose de que el mensaje ha sido comprendido (*feedback*), por ejemplo: «¿Podría repetir con sus palabras...?»

4. Estructurar su actividad asistencial en la medida de lo posible, para favorecer la cumplimentación, programarse para que no existan esperas innecesarias, buscar la menor burocratización y el menor número de intermediarios en su relación con el paciente.
5. Realizar prescripciones personalizadas e individualizadas que se adapten a las características del paciente y diseñar sus indicaciones de forma que sean fáciles de realizar (estaría indicado dar información en folletos, los cuales serían distintos según el grupo de edad, así en niños y ancianos se utilizarán principalmente dibujos, con poca información escrita, siendo muy útiles los cuentos o historias con viñetas. Simplificar el tratamiento, y en la medida de lo posible facilitar que la toma del mismo sea una vez al día y si son más veces hacer que éstas coincidan con alguna actividad de la vida diaria (al levantarse, al desayunar, al acostarse, en todas las comidas, etcétera).
6. En ocasiones debe promover actuaciones más complejas, como hacer partícipes del proceso a otros miembros de la familia del paciente o acordar con él contratos con recompensas tangibles.
7. Cuando un paciente ha realizado correctamente el tratamiento. Se puede felicitar a la persona o a su comportamiento, según el paciente. Así, en el caso de pacientes muy afectivos, se les llamará por su nombre y se les felicitará. Por ejemplo: «D. Antonio, ha bajado 2 kg, ¡enhorabuena!» (refuerzo a la persona). En pacientes con una relación menos afectiva y quizá más distante, se les felicitará. Por ejemplo: «D. Luis, siga como hasta ahora, se nota que está llevando el tratamiento correctamente» (refuerzo al comportamiento).

La clave es, pues, facilitar una buena comunicación equipo sanitario/paciente y conseguir una buena empatía en la entrevista con el paciente.

Conviene señalar que es necesario utilizar más de una técnica de intervención. Una sola intervención es ineficaz, sus efectos se agotan en el tiempo y, por lo tanto, las actuaciones deben reiterarse.

CUIDADOS DE ENFERMERÍA

El abordaje del cumplimiento terapéutico está identificado y desarrollado dentro de los cuidados enfermeros a través de: los diagnósticos enfermeros de la North American Nursing Diagnosis Association (NANDA), la clasificación de resultados (NOC) y la clasificación de intervenciones (NIC).

TABLA 65-1. Diagnósticos de enfermería relacionados con el cumplimiento

Diagnóstico enfermero NANDA	Resultado NOC	Intervenciones NIC
Incumplimiento del tratamiento	Conducta de cumplimiento Conducta de obediencia Conducta terapéutica Control del síntoma	Acuerdo con el paciente Ayuda en la modificación de sí mismo Establecimiento de objetivos comunes
Manejo efectivo del régimen terapéutico	Conducta de cumplimiento Conducta de obediencia Conocimiento del régimen terapéutico Control del riesgo Control del síntoma Participación de la familia en la asistencia sanitaria Participación: decisiones sobre asistencia sanitaria	Educación sanitaria Modificación de la conducta Enseñanza: procedimiento/tratamiento Identificación de riesgos Fomento de la implicación familiar Apoyo en la toma de decisiones
Manejo inefectivo del régimen terapéutico	Conducta de cumplimiento Conducta terapéutica: enfermedad o lesión Conocimiento: régimen terapéutico Participación: decisiones sobre asistencia sanitaria	Acuerdo con el paciente Modificación de la conducta Facilitar la autorresponsabilidad Modificación de la conducta

NANDA: North American Nursing Diagnosis Association; NIC: clasificación de intervenciones; NOC: clasificación de resultados.

Son tres las categorías diagnósticas identificadas por la NANDA, con sus correspondientes resultados e intervenciones (tabla 65-1) que resultan muy útiles para tratar los problemas de cumplimiento relacionados tanto con el seguimiento de las prescripciones farmacológicas como las modificaciones en el estilo de vida. Estas categorías diagnósticas son:

Incumplimiento del tratamiento

Se define como la conducta de una persona o de un cuidador que no coincide con un plan terapéutico o de promoción de la salud acordada entre la persona y un profesional del cuidado de la salud. Cuando se ha acordado un plan, ya sea terapéutico o de promoción de la salud, la persona o el cuidador pueden respetarlo total o parcialmente o no cumplirlo en absoluto, lo que puede conducir a resultados clínicos efectivos, parcialmente efectivos o inefectivos.

Manejo inefectivo del régimen terapéutico

Este diagnóstico enfermero define al individuo que experimenta dificultades para integrar a su vida cotidiana un programa de tratamiento de la enfermedad y sus secuelas, que satisfaga objetivos específicos de salud. Los profesionales de enfermería además de enseñar cómo manejar el régimen, también deben ayudar al paciente a manejarse con el déficit funcional, en los casos en que esté presente.

Manejo efectivo del régimen terapéutico

Este diagnóstico aborda la regulación e integración en la vida diaria de la persona de un programa para el tratamiento de la enfermedad y de sus secuelas, satisfactorio para alcanzar objetivos específicos de salud.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- El papel del profesional de enfermería dentro de un equipo interdisciplinario hace que sea uno de los profesionales de la salud que, junto con el paciente, determina qué elecciones hay disponibles y en qué medida pueden lograrse un cumplimiento óptimo de las prescripciones tanto farmacológicas como de modificaciones en el estilo de vida.
- La educación sanitaria como proceso de enseñanza-aprendizaje, es una de las funciones de enfermería con la que se pretende modificar los conocimientos, actitudes y creencias de los pacientes, para ayudarles a asumir las responsabilidades de su cuidado personal y mejorar su estado de salud.
- La comunicación es una poderosa herramienta terapéutica y una habilidad esencial que el personal de enfermería debe utilizar en su relación con el paciente. El dominio de las distintas técnicas de comunicación nos permitirá influir en el paciente y ayudarle a mejorar el cumplimiento terapéutico para conseguir resultados de salud positivos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Carulla LS, Melgarejo M. Cumplimiento terapéutico. El gran reto de la medicina del siglo XXI. Barcelona: Medicina stm Editores, S.L.; 2002.
- Cheater FM, Baker R, Reddish S, Spiers N, Wailoo A, Gillies C, et al. Cluster randomized controlled trial of the effectiveness of audit and feedback and educational outreach on improving nursing practice and patient outcomes. *Med Care*. 2006; 44:542-51.
- Finlay N, James C, Irwin J. Nursing education changes and reduced standards of quality care. *Br J Nurs*. 2006;15:700-2.
- Gil VF, Merino J. Cumplimiento terapéutico. En: Departamento de Medicina, Universidad de Alicante. Tratado de Epidemiología Clínica. Madrid: Universidad de Alicante; 1995. p. 299-313.
- Hauptman PJ, Pressler SJ, Sackner-Bernstein J, Ordroneau P, Udelson JE. Rationale and Design of CASPER: Compliance and Quality of Life Study Comparing Once-Daily Carvedilol CR and Twice-Daily Carvedilol IR in Patients with Heart. *Am J Cardiol*. 2006;98:60-6.
- Hobden A. Strategies to promote concordance within consultations. *Br J Community Nurs*. 2006;11:286-9.
- Hubbard M. Dealing with the obstacles in adhering to highly active antiretroviral therapy. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2006;17:18-25.
- Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone*. 2006;38:922-8.
- Márquez E, Casado JJ, Márquez JJ. Estrategias para mejorar el cumplimiento. *FMA*. 2001;8:558-73.
- Márquez E, Gil V. Variables que influyen en el incumplimiento del tratamiento farmacológico. *Cumplimiento Terapéutico en la HTA*. 2004;1:4-5.
- Mc Closkey J. Clasificación de intervenciones de Enfermería (NIC). Madrid: Mosby Elsevier; 2005.
- Morread S. Clasificación de resultados de Enfermería (NOC). Madrid: Mosby Elsevier; 2005.
- Murphy F. A care study exploring a patient's non-compliance to haemodialysis. *Br J Nurs*. 2006;15:773-6.
- NANDA. Diagnósticos Enfermeros de la NANDA. Definiciones y Clasificación 2005-2006. Madrid: Harcourt; 2005.



CASOS CLÍNICOS

- 172.** La joven Rosa H., de 15 años de edad ha sido diagnosticada de diabetes mellitus hace 6 meses. Tras haber participado en los cursos de formación para diabéticos, acude a la consulta con cifras de glucemia altas. En la entrevista afirma llevar correctamente las pautas prescritas. La madre, que la acompaña a la consulta, afirma: «No me explico cómo puede tener el azúcar tan alto, si ella hace todo lo que le han dicho, incluso la insulina, que se la inyectaba yo, ahora se la pone ella». Añade que últimamente la encuentra preocupada porque dice que dentro de unos años, por culpa de la insulina que se inyecta, se empezará a quedar ciega. Analizar a qué puede ser debido el fracaso terapéutico y proponer intervenciones que mejoren el cumplimiento.
- 173.** Clotilde es una anciana de 84 años que muestra una pluripatología de enfermedades crónicas. Cuando va a consulta nos dice: «Como tomo demasiadas pastillas, a veces me olvido de alguna». ¿Qué haría como enfermera para aumentar el cumplimiento?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

- 385.** La responsabilidad y la motivación tanto del médico como de la enfermera en relación con el cumplimiento terapéutico no son variables fundamentales que condicionan el resto de factores derivados de la relación que se establece entre estos profesionales y los pacientes.
- Verdadero.
 - La personalidad y la motivación se consideran variables que influyen poco en el grado de cumplimiento terapéutico.
 - Sólo se considera que estas variables influyen cuando van unidas a las variables derivadas del tipo de patología del paciente.
 - La única variable fundamental que influye en el cumplimiento es la propia decisión del paciente para incumplir.
 - Sí son variables fundamentales que influyen el cumplimiento terapéutico.
- 386.** Los métodos directos de valoración del cumplimiento terapéutico son objetivos muy específicos, y se basan en determinar el fármaco supuestamente tomado en algún líquido biológico del paciente.
- Es incorrecto que sean objetivos.
 - Es correcta la afirmación.
 - Sólo es correcta la afirmación anterior ante determinados fármacos.
 - Es incorrecto que sean específicos.
 - Es incorrecta toda la afirmación.

- 387. Los métodos indirectos de valoración del incumplimiento se caracterizan por ser objetivos, y en su conjunto el método ideal de valoración:**
- a) Esta afirmación es correcta.
 - b) Esta afirmación es incorrecta.
 - c) No existen métodos indirectos para valorar el cumplimiento.
 - d) Los métodos indirectos de valoración del cumplimiento se caracterizan por ser métodos sencillos, baratos, subjetivos, y los más utilizados en la práctica clínica.
 - e) Las opciones b) y d) son correctas.
- 388. ¿Qué ventajas supone el test de cumplimiento autocomunicado?:**
- a) El paciente no puede falsear su respuesta.
 - b) Valora la percepción que el paciente tiene de su enfermedad.
 - c) Informa acerca del origen o las causas del incumplimiento.
 - d) No valora información acerca de la dificultad en la toma de comprimidos.
 - e) Todas son correctas.
- 389. Las intervenciones de enfermería en relación con el tratamiento y manejo eficaz del régimen terapéutico tienen como objetivo aumentar el cumplimiento terapéutico teniendo en cuenta la educación sanitaria:**
- a) Esta afirmación es correcta.
 - b) Esta afirmación es incorrecta.
 - c) En la afirmación anterior, falta incluir la intervención relacionada con la creación de un medio ambiente terapéutico.
 - d) Las enfermeras no suelen intervenir en las cuestiones relacionadas con el aumento del cumplimiento terapéutico, ya que sólo administran la medicación pautada por los facultativos y no hacen seguimiento de ésta.
 - e) Las opciones b) y c) son correctas.
- 390. La comunicación sanitario-paciente mejora con:**
- a) Frases imperativas.
 - b) Palabras con alto nivel emocional.
 - c) Empatía.
 - d) Terminología médica.
 - e) Las opciones b) y c) son correctas.

Casos clínicos

RESPUESTAS



CAPÍTULO 1

1.
La piel se ha manchado al administrar el hierro con la técnica intramuscular convencional. Para evitarlo se debe utilizar la técnica «en Z».
2.
La heparina se administró con la técnica subcutánea habitual y se formaron hematomas. Si, como se realiza en la técnica habitual, se aspira después de introducir la aguja, se puede producir la rotura de microvasos y al administrar heparina (que es un anticoagulante) se producen los hematomas; además, si se frota previa o posteriormente en el lugar de la inyección se favorece la formación de éstos. La heparina subcutánea se administrará, además, de forma perpendicular y se introducirá la burbuja de aire para que realice un sello, en la parte superior, que impida la salida del anticoagulante por el punto de inyección de los tejidos.
3.
Los comprimidos fabricados con la finalidad de que mantengan una liberación sostenida y prolongada de su principio activo *no* deben triturarse, pues pierden dicha propiedad y no se logra mantener las concentraciones plasmáticas deseadas. La actitud correcta será consultar con el médico que haya prescrito el fármaco para que estudie la posibilidad de cambiar la forma farmacéutica o el fármaco. En caso de que no se disponga de un medicamento alternativo, se deberá consultar con el farmacéutico para decir la forma factible de administrarlo.



CAPÍTULO 6

4.
Los signos y síntomas observados se deben a una estimulación excesiva de los receptores muscarínicos, lo que sugiere que las setas que ingirió son del tipo *Amanita muscaria*; por tanto, el tratamiento para contrarrestar la intoxicación muscarínica será la administración de un antagonista muscarínico como la atropina por vía intramuscular.
5.
El paciente probablemente presenta una intoxicación por anticolinesterásicos organofosforados irreversibles, utilizados como insecticidas en agricultura. Los síntomas oculares y respiratorios tempranos se deben a que posiblemente se expuso a estos fármacos en forma de aerosol cuando estaba fumigando. El tratamiento consiste en la administración de atropina para antagonizar la estimulación muscarínica excesiva y de pralidoxima para reactivar la enzima acetilcolinesterasa a la que el organofosforado se había unido de forma irreversible. Además, se pueden aplicar otras medidas de apoyo, como lavado de piel y mucosas para terminar con la absorción del tóxico (los organofosforados se absorben muy bien por todas las vías, incluida la cutánea), proporcionar oxígeno al objetivarse insuficiencia respiratoria, etc. Una vez restablecido el paciente, se le debe preguntar si conoce los riesgos que suponen para la salud y el medio ambiente una mala aplicación de plaguicidas en agricultura y la importancia de cumplir las medidas preventivas y protectoras para evitar estos riesgos. En el caso de que los desconozca, se le debe informar sobre la obligatoriedad de la realización de cursos para la aplicación de estos productos y dirigirlo a la entidad administrativa responsable de los mismos.
6.
Los síntomas mencionados son consecuencia del incremento de acetilcolina en las sinapsis y, por lo tanto, de una mezcla de respuestas muscarínicas (sialorrea, lagrimeo, etc.) y nicotínicas (temblor palpebral). Éstos son efectos adversos de escasa importancia que no justifican la retirada del tratamiento, sobre todo en este tipo de pacientes.



CAPÍTULO 7

7.
El niño probablemente ha ingerido bayas de belladona ricas en atropina, antagonista muscarínico natural, ya que los síntomas que presenta son típicos de un cuadro de intoxicación aguda por ingestión de antimuscarínicos en una dosis elevada. El tratamiento requiere lavado gástrico y la administración intravenosa lenta de un anticolinesterásico que atraviese la barrera hemoencefálica y, en caso necesario, asistencia respiratoria y diazepam si la agitación es intensa.

8.
La sintomatología es típica de la hipertermia maligna, que puede darse cuando se asocian anestésicos inhalatorios como halotano o enflurano al bloqueador neuromuscular no despolarizante suxametonio. El tratamiento consiste en oxigenación del paciente, medidas para disipar la hipertermia y la administración de dantroleno por vía intravenosa. La mortalidad en estos casos es elevada.

9.
En ciertas afecciones, como el hipotiroidismo, las colinesterasas plasmáticas se encuentran disminuidas y esto puede provocar que algunos bloqueadores neuromusculares, como el suxametonio y el mivacurio, sean degradados por estas enzimas y vean prolongados sus efectos.



CAPÍTULO 8

10.
Se debe a una interacción fármaco-alimento producida entre inhibidores de la monoaminoxidasa y tiramina, amina formada durante la fermentación y presente en el queso curado, que se comporta como estimulante adrenérgico indirecto estimulando la liberación de noradrenalina. El metabolismo de esta amina depende de la monoaminoxidasa y tiene lugar en la pared intestinal y en el hígado, lo que hace que la cantidad de tiramina que llega a la circulación sistémica sea escasa. Al asociarse la ingesta de queso junto a la administración de inhibidores de la monoaminoxidasa, la tiramina no se metaboliza y pasa mayor cantidad a la circulación sistémica produciendo una exacerbación de los efectos adrenérgicos, principalmente α -adrenérgicos, como la hipertensión arterial, que provoca intensa cefalea palpitante, a veces incluso con hemorragia intracraneal.

11.
La clínica expuesta, junto con el antecedente de la ingesta de un fármaco, apunta hacia una reacción de tipo anafiláctico, cuadro grave que debe tratarse de forma adecuada y rápidamente, ya que puede ocasionar la muerte. El tratamiento fundamental es la administración de adrenalina junto a antihistamínicos y corticoides. Si la oxigenación está afectada puede ser necesaria la intubación. Para restaurar la presión arterial puede administrarse suero salino isotónico o soluciones coloidales, y para mantenerla puede ser necesaria la administración de dopamina. Es importante tener en cuenta las precauciones que debe tomar el personal de enfermería en el manejo de estos fármacos y el cuidado de los pacientes tratados con éstos.

12.
Los agonistas β_2 , como salbutamol, constituyen el tratamiento de primera línea para el asma aguda en urgencias. Deben administrarse por vía inhalatoria y medir el resultado de su acción mediante datos clínicos y objetivos del grado de limitación del flujo aéreo. Al alta, el paciente debe recibir un plan de tratamiento en el que se incluyen esteroides orales o inhalados y agonistas β_2 inhalados con explicación clara de la medicación y el manejo de los inhaladores.



CAPÍTULO 9

13.
A todos los pacientes con hipertrofia benigna de próstata se les aconseja iniciar una serie de medidas higiénicas encaminadas a reducir la congestión pelviana, como evitar el sedentarismo, regular el tránsito intestinal, evitar comidas copiosas, el alcohol, los estimulantes, fármacos anticolinérgicos, etc. En este caso concreto, al presentar el paciente síntomas moderados y ser hipertenso podría ser eficaz iniciar tratamiento con un bloqueador α_1 selectivo de larga duración, como doxazosina, que reduce los síntomas urinarios bajos al actuar sobre los receptores α_1 del músculo liso del cuello vesical y la cápsula prostática, así como la presión arterial al actuar sobre el endotelio vascular. Recomendar al paciente tomar la primera dosis por la noche, en su domicilio, en reposo y en compañía para evitar el marcado efecto hipotensor de primera dosis.

14.
En este caso particular, los bloqueadores β estarían contraindicados, ya que por una parte agravarían la bradicardia que presenta el paciente, y por otra, su utilización podría empeorar su patología respiratoria al producir broncoespasmo por bloqueo de los receptores β_2 bronquiales.

15.
En este tipo de pacientes estaría indicada la utilización de bloqueadores β , ya que produce bloqueo β_1 cardiovascular, disminuyendo las propiedades cardíacas frecuencia, excitabilidad y fuerza de contracción, con reducción del gasto cardíaco, y

por lo tanto, del consumo de O₂ por parte del miocardio. La disminución de la resistencia periférica también facilitaría el trabajo cardíaco.



CAPÍTULO 10

16.

En primer lugar se retira la infusión y se sustituye por suero fisiológico, se contacta con el médico responsable y se anota en el libro de incidencias y en la historia clínica del paciente.

El tratamiento indicado si el paciente presenta una reacción anafiláctica grave sería adrenalina subcutánea o intramuscular 0,3-0,5 mg; si existiera colapso vascular o la permeabilidad del tejido subcutáneo o muscular es escasa se administraría la misma dosis por vía intravenosa disuelta en 10 ml de suero; corticoides por vía intravenosa a dosis elevadas, 80-100 mg de 6-metil-prednisolona, y un antihistamínico como coadyuvante por vía intravenosa, dexclorfeniramina a dosis de 5 mg.

17.

Se recomienda administrar 8 mg de ondansetrón por vía intravenosa diluido en 100 ml de suero fisiológico o glucosado al 5% durante 15 min, previo a la administración de la quimioterapia. Si a pesar de este tratamiento aparecieran náuseas o vómitos, se administraría a las 8 h otros 8 mg de ondansetrón. Si persisten las náuseas y vómitos, se continuaría con tratamiento intravenoso cada 8 h asociado a 40 mg de metilprednisolona.

18.

La paciente presenta un cuadro característico de los efectos adversos causados por los AINE, por lo que se debe administrar un antihistamínico H₂ (ranitidina a dosis de 150 mg cada 12 h durante 4-6 semanas) para inhibir la secreción de ácido clorhídrico por la mucosa gástrica.



CAPÍTULO 11

19.

En este caso podemos utilizar la anestesia tópica aplicando la crema EMLA (mezcla eutética de anestésicos locales; del inglés, *eutectic mixture of local anesthetics*). Es una mezcla de lidocaína al 2,5% y de prilocaína al 2,5%, que se utiliza como anestésico tópico de la piel para la realización de venopunciones agresivas, como la canalización arterial. También podemos realizar anestesia por infiltración aplicando mediante inyección el anestésico local en la zona radial. La asociación del bicarbonato 1 Molar al anestésico estaría justificada porque los anestésicos locales son bases débiles, por lo que un aumento del pH en la solución del anestésico aumenta la cantidad de fármaco en forma de base no cargada; como consecuencia, la velocidad de difusión es más rápida y se obtiene un rápido comienzo de la anestesia, que en este caso sería importante, pues vamos a practicar una técnica muy dolorosa a un paciente que está consciente.

20.

Sí se podría utilizar lidocaína con vasoconstrictor, ya que la utilización del mismo está contraindicada en pacientes con hipertensión arterial y enfermos coronarios, así como la aplicación en partes acras, dedos, manos, pies, yodo externo, pene y piel traumatizada y éste no es el caso, puesto que estamos ante un paciente joven, sin antecedentes coronarios o de hipertensión arterial y en la zona a tratar no está contraindicado su uso.

21.

Aparte de controlar signos vitales y tener presentes los posibles efectos adversos de los anestésicos locales utilizados en la anestesia, se le indicará a José que debe mantenerse quieto y en decúbito supino al menos 24 h, para evitar la pérdida de líquido cefalorraquídeo, así como se le instará, una vez probada la tolerancia, a beber abundante agua para la reposición en caso de pérdida de líquido cefalorraquídeo, y prevenir de esta forma la aparición de cefaleas, uno de los efectos más indeseables de este tipo de anestesia. Se estará pendiente también de la realización de la primera micción, ya que es frecuente la retención urinaria con este tipo de anestesia, y así prevenir la aparición del globo vesical.



CAPÍTULO 12

22.

Se va a utilizar el etomidato porque estamos ante un paciente con alteraciones hemodinámicas (hipotensión, taquicardia) y este fármaco utilizado por vía intravenosa es un buen inductor de la anestesia, con riesgo mínimo de provocar depresión respiratoria y efectos cardiovasculares. La dosis inicial será de 15 mg (0,3 mg/50 kg). Por lo tanto, si tenemos el fármaco de forma pura en una jeringa de 10 ml y cada ml contiene 2 mg, tendremos que administrar 7,5 ml, lavando posteriormente con suero fisiológico.

23.

No se mantendrá al paciente sedado con el etomidato porque este fármaco utilizado en perfusión continua provoca insuficiencia suprarrenal aguda.

Al permanecer el paciente sedado con propofol en perfusión continua, el personal de enfermería debe tener las siguientes consideraciones: utilización de bombas de perfusión continua con jeringa volumétrica previa canalización de una vía venosa gruesa o vía central, deberá manejar el fármaco en las debidas condiciones de asepsia (fármaco muy bactericida), no se administrará si el fármaco no presenta coloración blanquecina, si hay evidencia de separación de las fases de emulsión o presenta decoloración. También hay que tener en cuenta que la orina del paciente se puede teñir de color verdoso y que en el caso de su suspensión brusca puede provocar un rápido despertar del paciente asociado a ansiedad, agitación y desadaptación a ventilación mecánica. Se controlarán en todo momento los signos vitales del paciente (presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria) para detectar los posibles efectos adversos del fármaco (hipotensión, taquicardia, extrasistolia, etcétera).

24.

En pacientes con enfermedad arterial coronaria pueden ocurrir episodios de isquemia miocárdica aguda con el uso de cualquier anestésico o inhalado, sobre todo si aparecen hipotensión, taquicardia u otras arritmias. La aparición del dolor precordial debe alertar a la enfermera, en este contexto clínico, ya que el paciente tiene alto riesgo de presentar un episodio coronario agudo; por lo que la actitud a seguir sería comunicarlo inmediatamente al anestesiólogo e iniciar los métodos diagnósticos por sospecha de angina de pecho o infarto agudo de miocardio (p. ej., electrocardiograma y monitorización continua prolongada) e indicar el tratamiento más adecuado.



CAPÍTULO 13

25.

Es fundamental anticiparse a la presentación de efectos adversos con medidas específicas contra las náuseas, los vómitos y el estreñimiento, dar información sobre la posología, explorar las creencias y los conocimientos sobre el empleo de opioides, así como establecer un plan de registro del dolor y de efectos adversos de la medicación.

26.

El tratamiento que debería administrarse es naloxona.

27.

Se le debería comunicar al médico que la paciente tiene dolor con el fin de proceder a la administración de incrementos escalonados de dosis, evaluando estrechamente la presentación de efectos adversos.



CAPÍTULO 14

28.

Dados los antecedentes de úlcera péptica de la paciente, parece lógico inclinarse por aquellos fármacos con acción antiinflamatoria menos lesivos a este nivel, como sucede con los inhibidores selectivos de la COX-2 (celecoxib), muy útiles en procesos inflamatorios de tipo articular, como la osteoartritis, y reumático, como la artritis reumatoide.

29.

A pesar de que los inhibidores selectivos de la COX-2 son menos tóxicos a nivel gastrointestinal que los inhibidores de la COX-1/COX-2, no están exentos de producir alteraciones a este nivel; por ello, y dado los antecedentes de úlcera péptica de la paciente, se mantiene en tratamiento con un inhibidor de la bomba de H⁺ (omeprazol), ya que resulta efectivo en reducir la secreción ácida en un porcentaje elevado y es bien tolerado. Por lo general, los tratamientos prolongados con AINE suelen llevar asociado algún antiácido de tipo antihistamínico H₂ (ranitidina, cimetidina) o inhibidor de la bomba de H⁺ (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol), o un análogo a las prostaglandinas, como misoprostol. Debido a las interacciones farmacológicas que tienen estos compuestos con otros fármacos, se aconseja separar las tomas al menos, 2-3 h.

30.

Los inhibidores selectivos de la COX-2 tienen un perfil farmacotóxico inferior al presentado por los inhibidores de la COX-1/COX-2 sin perder eficacia; sin embargo, no están exentos de producir alteraciones gastrointestinales, renales y hematológicas, lo que hace que deba vigilarse la función renal, se prevenga posibles alteraciones gastrointestinales mediante el uso de algún antiácido o análogo a las prostaglandinas, y monitorice parámetros analíticos y signos vitales. Como la paciente está tratada simultáneamente con antidiabéticos orales de tipo sulfonilurea (glibenclamida) y se sabe que los AINE pueden potenciar el efecto hipoglucemiante de estos fármacos, es recomendable controlar la glucemia y ajustar dosis (si fuese necesario).



CAPÍTULO 15

31.

Lo más probable es que el paciente esté tomando antipalúdicos (cloroquina o hidroxicloroquina) para tratar su artritis reumatoide y de ahí los trastornos visuales. Los pacientes en tratamiento con antipalúdicos deben comunicar cualquier alteración visual, pues las retinopatías son una de las reacciones adversas más peligrosas de estos fármacos.

32.

El paciente está en tratamiento con infliximab que presenta como reacción adversa la complicación de infecciones ya existentes. En este caso, la varicela que presentaba el paciente se ha complicado, se ha diseminado por los pulmones y ha provocado una neumonía (la varicela en adultos puede complicarse con encefalitis, neumonía o hepatitis).

33.

La paciente presenta un cuadro de intoxicación por metotrexato, pues en 9 días ha recibido 90 mg, que corresponde a 9 semanas de tratamiento según la dosis que toma la paciente, presentando dos reacciones adversas típicas del fármaco: mucositis y pancitopenia.



CAPÍTULO 16

34.

Manifiesta una reacción adversa típica del tratamiento con carbamacepina y un buen control de la enfermedad. En esta situación sería conveniente realizar una monitorización de las concentraciones plasmáticas del fármaco, con el fin de ajustar la dosis en lo posible y disminuir la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas.

35.

No es conveniente abandonar el tratamiento antiepiléptico durante el embarazo, dado que las propias crisis convulsivas suponen un riesgo para el desarrollo fetal. En este caso hay que extremar los controles analíticos y ajustar la dosis con el fin de evitar en lo posible la repercusión sobre el feto. Habrá que aportar suplementos de ácido fólico. Muy importante es aconsejar adecuadamente a la mujer epiléptica en edad fértil para que planifique el embarazo en el momento de mejor evolución de su enfermedad, e iniciar suplementación con ácido fólico de forma muy temprana (periconcepcional).

36.

Podemos estar ante un caso claro de incumplimiento terapéutico. Paciente de edad avanzada que no convive con ningún familiar ni cuidadores. En estos casos es frecuente el olvido de la toma de medicamento. En el caso del tratamiento de la epilepsia este olvido es muy preocupante porque existe un mal control de la enfermedad. Sería necesario realizar monitorización de las concentraciones plasmáticas para aseverar la suposición anterior y proveer de asistencia social a este paciente para mejorar su calidad de vida y el cumplimiento terapéutico.



CAPÍTULO 17

37.
El incumplimiento terapéutico es una variable que siempre hay que tener presente en pacientes que reciben tratamiento de forma crónica. No obstante, en esta ocasión el problema se relaciona con un fenómeno «on-off» de aparición frecuente en pacientes que llevan años tomando levodopa y cuyo inicio de tratamiento fue temprano.

38.
La historia clínica revela la posibilidad de que el paciente presente patología prostática. El tratamiento con un fármaco antimuscarínico ha podido favorecer una uropatía obstructiva, presentando el paciente un globo vesical que se manifiesta por el dolor abdominal referido.

39.
Es frecuente que aparezcan trastornos psicóticos durante el tratamiento con levodopa. La administración de haloperidol está contraindicada porque agrava la sintomatología. En estos casos el tratamiento de elección es con tioridacina. La clozapina debe reservarse para cuadros graves, debido a que el uso de este fármaco puede acompañarse de una reacción adversa muy grave como es la agranulocitosis.



CAPÍTULO 18

40.
Las personas mayores tienen una mayor sensibilidad a la acción farmacológica de las benzodiazepinas (experimentan a dosis más bajas tanto los efectos beneficiosos como los perjudiciales) y presentan deficiencias en la biotransformación hepática que provocan acumulación del fármaco. Por ello, en pacientes geriátricos se deben seleccionar benzodiazepinas no metabolizables en el hígado y con una semivida de eliminación corta o intermedia (como alprazolam o lorazepam), y se recomienda ajustar progresivamente la dosis (por regla general debe ser la mitad que la de los adultos jóvenes).

41.
Se debe a la aparición de un síndrome de abstinencia tras la supresión brusca del fármaco que se caracteriza por síntomas psicológicos (irritabilidad, insomnio), somáticos (temblor, palpitaciones) y trastornos de la percepción (intolerancia al ruido y la luz). Este síndrome es tanto más intenso cuanto mayor haya sido la dosis y el tiempo de administración. En el caso del alprazolam, al ser una benzodiazepina de acción corta, la sintomatología es más intensa y breve que con las de acción larga por una caída brusca de las concentraciones en sangre. Para minimizar este síndrome se recomienda no interrumpir de forma brusca la medicación, sino reducir la dosis gradualmente (siempre bajo control médico), administrar la menor dosis posible que sea eficaz y tratamientos lo más cortos posibles (no deben superar los 4-6 meses).

42.
El lorazepam es metabolizado en el hígado, por lo que puede interactuar con fármacos que utilicen sus mismos sistemas enzimáticos. Los anticonceptivos orales (estrógenos) son inhibidores del sistema enzimático P450 y, por tanto, son capaces de inhibir el metabolismo hepático del lorazepam, ocasionando un aumento de sus concentraciones plasmáticas, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad.



CAPÍTULO 19

43.
Los síntomas que presenta la paciente son indicativos de una reacción paradójica a las benzodiazepinas, más frecuente entre las personas ancianas, como en este caso. La actitud que se debe seguir es retirar el fármaco.

44.
Considerando que se trata de un paciente joven, sin antecedentes de patología psíquica o física que puedan justificar el insomnio, probablemente se trata de un problema de hábitos inadecuados; por tanto, la actitud terapéutica a seguir sería recomendar unos hábitos de higiene del sueño.

45.

Se trata de un paciente con una sintomatología propia de un cuadro psicótico, siendo el insomnio secundario o consecuencia de las alucinaciones visuales; por tanto, en este caso habrá que tratar la enfermedad de base que origina el insomnio.



CAPÍTULO 20

46.

Se debe a la interacción de un IMAO clásico (como la tranilcipromina) con alimentos o bebidas ricos en tiramina (como quesos fermentados, chocolate, embutidos curados, café o te en cantidad). Los IMAO inhiben el metabolismo de la tiramina, lo que puede determinar una acumulación en el organismo de aminas vasopresoras exógenas, produciéndose crisis hipertensivas potencialmente graves. Por ello, el paciente debe ser informado de los alimentos que debe evitar.

47.

Se denomina síndrome de retirada y aparece al retirar bruscamente un antidepresivo tras un tratamiento prolongado, por lo que es necesario reducir la dosis de forma gradual para evitar su aparición. Se recomienda informar al paciente depresivo y a sus familiares de que, aunque se note mejoría, no suspenda el tratamiento sin consultar al médico.

48.

Se puede producir un síndrome serotoninérgico por asociación de dos serotoninérgicos, que causan una actividad serotoninérgica excesiva del sistema nervioso central y periférico. Este síndrome se caracteriza por alteraciones del comportamiento cognitivo (confusión, hipomanía), alteración del tono muscular (hiperreflexia, mioclonía, temblor) e inestabilidad autonómica (sudoración, hipertensión, fiebre, diarrea). Se recomienda informar al paciente sobre el riesgo y los síntomas del síndrome serotoninérgico cuando se les prescribe fármacos serotoninérgicos, incluido el hipérico.



CAPÍTULO 21

49.

Se deberá suspender la lamotrigina, dado el riesgo de que se desarrolle el síndrome de Stevens-Johnson.

50.

Se deben realizar controles de litemia, ajustando la dosis de medicación a los resultados de la misma, teniendo en cuenta que la dieta hiposódica incrementa las concentraciones de litio en sangre, por un aumento compensatorio de la reabsorción de litio. Siempre que se disminuyan las concentraciones plasmáticas de sodio (sudor excesivo, diuréticos o por la dieta) se produce un aumento en la reabsorción de litio.

51.

Proceder al lavado gástrico, la aplicación de medidas sintomáticas y la hemoperfusión, según la gravedad de la ingesta.



CAPÍTULO 22

52.

Teniendo en cuenta la importancia del cumplimiento terapéutico en la esquizofrenia, la actitud a seguir debería ser la de cambiar a otro antipsicótico que no provoque el efecto adverso que motivó el abandono.

53.

La sospecha diagnóstica sería que la paciente presenta parkinsonismo y distonía muscular secundarios al tratamiento con haloperidol. La intervención sería asociar al tratamiento un anticolinérgico central (biperidino o trihexifenidilo) para corregir estos síntomas y/o cambiar a otro antipsicótico con menos riesgo de producir efectos extrapiramidales, por ejemplo a un antipsicótico atípico.

54.

La pauta terapéutica a seguir sería la sedación rápida por vía intramuscular ya que se trata de una urgencia, pues el paciente está agitado y agresivo.



CAPÍTULO 24

55.

El síncope se produce por una anoxia cerebral brusca, debido a que el corazón falla en su bombeo, disminuyendo el flujo cerebral, con el consiguiente déficit en el aporte de oxígeno a las neuronas. El efecto es la pérdida súbita de conocimiento y se suele dar en los bloqueos cardíacos. La probable causa del bloqueo es la interacción de digoxina y bloqueadores β , ya que los dos fármacos son bradicardizantes. Hay que suspender inmediatamente el tratamiento, realizar un electrocardiograma, administrar atropina y vigilar la respuesta. También puede ser necesaria la colocación de un marcapasos transitorio.

56.

La digoxina produce arritmias, incluso con una concentración plasmática normal. La actitud correcta sería suspender el tratamiento, colaborar en la solicitud de concentraciones de potasio y administrar una perfusión de suero glucosado con cloruro potásico, cuando el médico lo indique.

57.

La actitud del personal de enfermería sería coger una vía venosa y controlar la potasemia, avisar de posible intoxicación y cuando el médico lo prescriba, administrar suero glucosalino con cloruro potásico e inyección intravenosa directa de 0,25 mg de digoxina.



CAPÍTULO 25

58.

Entre las contraindicaciones del nifedipino está la taquicardia preexistente. Los pacientes con arritmias ventriculares e hipertensión pueden beneficiarse de sotalol, en ellos es importante evitar la hipopotasemia inducida por los diuréticos, ya que aumentan el riesgo de *torsades de pointes* (taquicardia helicoidal asociada a prolongación de QT). En los pacientes con hipertensión y arritmias se deben controlar las concentraciones séricas de potasio y magnesio.

59.

La anorexia, los vómitos y las náuseas están entre los síntomas más tempranos de la intoxicación digitalica. La alteración más frecuente del ritmo cardíaco causada por la digital son las extrasístoles ventriculares, así como es típica la imagen de cazoleta digitalica. Está indicada la interrupción de la digoxina, tratamiento con potasio, bloqueadores β o lidocaína. Si existe bloqueo o hiperpotasemia estaría contraindicado el potasio.

60.

En pacientes con taquicardia supraventricular paroxística, sin hipotensión, las maniobras vagales (especialmente el masaje del seno carotídeo) suelen interrumpir la arritmia en el 80% de los casos, debido a que enlentecen la conducción sobre el nodo auriculoventricular. Si estas maniobras no dan resultado el fármaco de elección es el verapamilo o la adenosina, y el propranolol se considera una posibilidad de segunda elección.



CAPÍTULO 26

61.

El caso tiene las características de angina de esfuerzo, lo desencadena el esfuerzo, dura menos de 15 min y cede con el reposo. Para confirmar el diagnóstico sería necesaria la realización de un electrocardiograma, un análisis completo y una radiografía del tórax. El tratamiento inicial es la monoterapia y cuando la situación clínica lo requiera combinación de varios fármacos. En este caso particular es suficiente con la administración de nitratos a demanda (nitroglicerina sublingual en las crisis anginosas), pero al ser un paciente hipertenso se debería considerar el uso de un antianginoso para tratar la hipertensión (antagonista del calcio o bloqueador β).

62.

Se trata de nitroglicerina sublingual, fármaco de elección para el tratamiento de la crisis anginosa aguda. El paciente se ha de sentar en el suelo para evitar una hipotensión brusca y colocar debajo de la lengua el comprimido de nitroglicerina y, si el dolor no cediera puede tomar hasta tres dosis. En caso de que el dolor persista, el paciente tiene que acudir urgentemente al servicio de urgencias de un hospital, pues podría tratarse de un infarto agudo de miocardio, cuyo tratamiento es diferente.

63.

El verapamilo produce estreñimiento como efecto secundario. Se puede recomendar la administración de laxantes y aumentar la cantidad de fibra de la dieta. Se le debe tranquilizar e informarle de que aproximadamente en 2 semanas se alivia esta molestia. Este enfermo no puede tomar bloqueadores β , ya que producen broncoespasmos como efectos secundarios y están contraindicados en la claudicación intermitente.



CAPÍTULO 27

64.

La HTA continúa siendo la complicación médica más frecuente del embarazo en nuestro medio. La definición de HTA en el embarazo es: presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg o ambas confirmadas en un periodo de 4-6 h. El hallazgo de una presión arterial PA $\geq 170/110$ mmHg constituye una emergencia hipertensiva en la que el riesgo vital es evidente y el manejo terapéutico debe ser inmediato.

65.

El propranolol es uno de los bloqueadores β no cardioselectivo que actúan tanto sobre los receptores β_1 como sobre los β_2 , por lo que están contraindicados en pacientes asmáticos por el riesgo de producir broncoespasmo.

66.

El efecto indeseable más común de la doxazosina es la producción de una acentuada hipotensión. Los síntomas son: cefalea, mareo y síncope, siendo el riesgo particularmente destacado con la primera dosis. Existen unas recomendaciones para prevenirlo, como iniciar el tratamiento con dosis mínimas a la hora de acostarse e incrementarlas de forma gradual.



CAPÍTULO 28

67.

La sintomatología que presenta el paciente se debe a hipopotasemia, ocasionada por la furosemida y agravada por los vómitos y la diarrea, que suponen una mayor pérdida de potasio.

68.

En este caso estaría indicada la reposición de potasio con cloruro potásico por vía intravenosa, ya que la reposición oral estaría contraindicada debido a los vómitos.

69.

La enfermera deberá advertir al paciente de la necesidad de tomar una dieta rica en potasio que incluya zumos, plátanos, patatas y frutos secos o suplementos de potasio por vía oral. Asimismo, se puede prevenir asociando la furosemida con un diurético ahorrador de potasio, como la espironolactona. Son importantes las medidas preventivas, ya que la hipopotasemia puede resultar peligrosa en pacientes con insuficiencia cardíaca y tratados con la asociación furosemida-digoxina debido a que aumenta el riesgo de toxicidad digitálica.



CAPÍTULO 29

70.

Se trata de una hiponatremia hipotónica hipovolémica. La actitud terapéutica consistirá en elevar la natremia y restricción de aporte hídrico. Con relación a la velocidad de reposición de sodio, el incremento debe ser inferior a 25 mmol/l en 48 h. En general, el incremento debe ser inferior a 0,5 mmol/l/h y 12 mmol/día, ya que una rápida corrección puede producir mielinolisis central pontina. Cuando la natremia es superior a 125 mmol/l, disminuir la velocidad de reposición, sin que se precise habitualmente suero salino hipertónico.

Por otra parte, el déficit de sodio que se debe reponer es igual a: $0,6 \times \text{kg de peso} \times (\text{natremia deseada} - \text{natremia actual})$. Realizar los cálculos añadiendo al suero salino isotónico (1 l contiene 154 mmol) una ampolla de 10 ml de NaCl al 20% (1 ampolla contiene 34,2 mmol/l de sodio). Cuando exista una situación de depleción de volumen, añadir las ampollas en el menor volumen posible de suero salino.

71.
El tratamiento en este paciente deberá ir dirigido a corregir la alcalosis metabólica y frenar las pérdidas renales y gastrointestinales. a) Se administrará volumen en forma de sueros salinos y de K^+ en forma de KCl. Una estimación válida consiste en considerar que una disminución de 1 mEq/l en $[K^+]_p$ corresponde a un déficit de 200-400 mEq/l. En esta paciente inicialmente debe utilizarse la vía intravenosa, teniendo en cuenta que por vía periférica no se deben utilizar $[K^+] > 60$ mEq/l (por el riesgo de flebitis) y que la velocidad de reposición no debe ser > 20 mEq/l (en caso de arritmias con afectación vital, se puede aumentar hasta 40 mEq/h, utilizando una vía central, con monitorización cardíaca). Debe considerarse sustituir la hidroclorotiazida por ahorradores de K^+ .

72.
La ingesta de diuréticos (furosemida) cuya ingesta aparece recogida en la anamnesis parece ser la responsable de la hiponatremia. En efecto, las $[Na^+]$ en orina son altas (> 20 mEq/l) y es secundaria a la ingesta de diuréticos. Típicamente puede ocurrir a las 2-3 semanas de tratamiento y en ocasiones puede presentar una grave morbilidad. La clínica de las hiponatremias es fundamentalmente neurológica debido al edema cerebral inducido por la hipoosmolaridad plasmática con paso de agua al espacio intracelular. Difícilmente existe sintomatología con $[Na^+] < 125$ mEq/l, salvo que sea una hiponatremia de instauración brusca.



CAPÍTULO 30

73.
Un β -simpaticomimético, especialmente de acción corta (salbutamol o terbutalina). La dosis es de 200-400 μg de salbutamol o 0,5 mg de terbutalina, unos 15 min antes de un ejercicio.

74.
La aparición de candidiasis en la mucosa oral por el uso de corticoides inhalados debe ser tratada con antifúngicos específicos, pero además, el personal de enfermería ha de revisar con el paciente la técnica utilizada, enfatizando la importancia de la limpieza oral después de las inhalaciones.

75.
Debe administrarse, antes de la cisteína inhalada, un broncodilatador (p. ej., salbutamol o albuterol), dos inhalaciones de un cartucho presurizado con cámara espaciadora, o nebulizado (2,5 mg disueltos en suero fisiológico). Recuérdese que la cisteína es un potente broncoconstrictor en pacientes con hiperactividad bronquial, como los asmáticos. En un sentido práctico, debería evitarse el uso de estos fármacos en pacientes asmáticos por vía nebulizada, siendo preferible usar uno alternativo como ambroxol o administrarlo por vía oral (donde la posibilidad de desarrollar un broncoespasmo es prácticamente nula).



CAPÍTULO 31

76.
Ciertos hábitos y estilos de vida, junto con el consumo de sustancias con actividad tóxica a nivel gastrointestinal son los responsables, en la mayoría de los casos, del desequilibrio entre los mecanismos protectores y agresivos que conviven en el tracto gastrointestinal. Este paciente presenta factores de riesgo relacionados con su actividad profesional (estrés, falta de rutina y tiempo para las comidas), sus hábitos (consumo de tabaco y alcohol) y automedicación (AINE) que inciden de forma negativa en la aparición y el desarrollo de lesiones gástricas y duodenales.

77.
Las intervenciones de enfermería van dirigidas principalmente al cumplimiento del tratamiento prescrito (posología y duración) y modificación de sus hábitos y estilo de vida. Tenemos que informarle de que debe disminuir el consumo de alcohol y tabaco, ya que son factores que contribuyen de forma negativa en su proceso. Además, recordarle que el cumplimiento terapéutico es fundamental para una evolución correcta, así como para evitar una recidiva y cronificación del proceso digestivo. Promover actitudes responsables frente al uso racional de medicamentos, evitando la automedicación y advirtiéndole de los posibles riesgos que conlleva el consumo de AINE en relación con su enfermedad digestiva.

78.

La colonización por parte de esta bacteria gramnegativa es un hecho habitual en lesiones gástricas y duodenales. Condiciona de manera decisiva el pronóstico y las posibles complicaciones de estas enfermedades digestivas (relacionada con alteraciones celulares del epitelio: adenocarcinoma gástrico). Su detección y erradicación es fundamental en el tratamiento y prevención de recaídas y cronificaciones. El tratamiento actual se basa en la utilización de un protector gástrico (inhibidores de la bomba de protones, antihistamínicos H₂, sales de bismuto) junto con dos antibióticos (betalactámicos, macrólidos, metronidazol, tetraciclinas) en ciclos de 7-14 días de duración.



CAPÍTULO 32

79.

Según los datos aportados, estamos muy probablemente ante una gastroenteritis infecciosa de etiología bacteriana (*Escherichia coli* enterotoxigénico: diarrea del viajero) o vírica (virus entérico tipo *Norwalk*). Con toda probabilidad fue adquirida en su estancia en Marruecos por ingestión de agua o alimentos contaminados. El hecho de no presentar fiebre, heces sanguinolentas ni dolor espástico abdominal pronostica una evolución favorable y natural.

80.

Las intervenciones de enfermería van dirigidas a informar cómo debe iniciar la incorporación progresiva de líquidos y alimentos astringentes, así como su preparación. También se le recuerda la importancia de no automedicarse en este tipo de procesos, ya que sólo se consigue un alivio sintomático e interfiere, de manera negativa, en el curso natural de la enfermedad. También se debe recomendar que tome las medidas higiénicas sanitarias necesarias, en función de la información obtenida en el servicio de sanidad exterior para sus viajes al extranjero (vacunas, consumo de agua embotellada, alimentos cocinados).

81.

El tratamiento de sostén es el más importante. Es aconsejable el reposo en cama con una ingesta progresiva de agua y líquidos (soluciones de glucosa y electrolitos), así como alimentos astringentes en pequeña cantidad que contribuyan al reposo digestivo y a la repoblación de la flora (posible empleo de preparados farmacéuticos repobladores). La loperamida es un opioide que inhibe la motilidad intestinal consiguiendo disminuir el número, frecuencia e intensidad de las deposiciones pero, que en el caso que nos ocupa, tal vez haya contribuido a prolongar el proceso por interferir en su desarrollo natural. No debemos olvidar que la diarrea es un mecanismo de defensa que debe ser respetado siempre que las condiciones generales del paciente no estén afectadas. Los antibióticos no están recomendados, ya que pueden afectar de forma negativa en la flora intestinal y facilitar la aparición de gérmenes resistentes. En los casos graves y de larga evolución, puede estar indicado el empleo de antibioterapia basada en una quinolona de segunda generación (ofloxacino o ciprofloxacino) o la asociación trimetoprim y sulfametoxazol (cotrimoxazol), por vía oral o intravenosa (según la gravedad del cuadro) durante 3-5 días.



CAPÍTULO 33

82.

El tratamiento del infarto de miocardio debe ir dirigido a conseguir: a) la desaparición del dolor; el cloruro mórfico es el fármaco de elección, ya que además disminuye la precarga y las resistencias vasculares periféricas; b) la disminución del tamaño de la necrosis, mediante la lisis del trombo coronario en las primeras horas del infarto permite el restablecimiento del flujo en la arteria coronaria (administración de fibrinolíticos); c) la prevención de arritmias ventriculares (lidocaína), y d) la prevención y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, del shock cardiogénico y de la rotura miocárdica.

83.

La reteplasa está indicada en el tratamiento trombolítico en las primeras 12 h después de la aparición de los síntomas. Se caracteriza por un régimen de dosificación especial, lo cual le confiere ventajas e inconvenientes. Se administra como una dosis en bolo de 10 U (1 vial) seguida de una segunda dosis en bolo de 10 U. Cada bolo se inyecta lentamente en 2 min. Además, suele prescribirse heparina (por lo general, 5.000 U administradas en forma de inyección en bolo seguida de perfusión de 1.000 U/h comenzando después de la segunda inyección en bolo) y AAS (dosis inicial de 250-350 mg seguido de 75-200 mg/día) durante y después de la administración de reteplasa a fin de reducir el riesgo de formación de nuevos coágulos. Es importante destacar que la reteplasa y la heparina combinadas y en solución son incompatibles. La reteplasa debe inyectarse preferentemente por una vía intra-

venosa exclusiva; a través de ésta no debe administrarse ningún otro fármaco (ni al mismo tiempo, ni antes ni después de la administración de reteplasa), incluyendo la heparina y el AAS. En aquellos pacientes en que tenga que usarse la misma vía, ésta (incluyendo catéteres en Y) debe limpiarse antes y después de la inyección de reteplasa con una solución de NaCl al 0,9% o suero glucosado al 5%.

84.

Los anticoagulantes orales se administran en una dosis diaria única que varía según el paciente. Partiendo de un estudio de coagulación normal, se suele comenzar por 4 mg de acenocumarol el primer día, reduciendo la dosis en los días sucesivos conforme se alcanza el INR deseado. La intensidad de la coagulación varía en función de la patología a la que se aplica; para la mayoría de las indicaciones deben mantenerse valores de proporción normalizada internacional (INR, del inglés *International Normalized Ratio*) de entre 2,0 y 3,0; sólo los pacientes con antecedentes de tromboembolia mientras tenían una coagulación dentro del rango terapéutico, y aquellos con prótesis valvulares mecánicas requieren valores de entre 2,5 y 3,5. El efecto de los anticoagulantes orales se puede afectar por la coadministración de múltiples fármacos y por la dieta. Siempre que se introduce o retira una medicación en pacientes que reciben anticoagulantes orales es aconsejable controlar el INR, ajustando la dosis si es necesario. El mejor modo de evitar las complicaciones del tratamiento con anticoagulantes orales es la comprensión clara por parte del paciente de los riesgos que conlleva el defecto o exceso de anticoagulación y las frecuentes interacciones, aspecto en el cual el personal de enfermería desempeña un papel importante. A tal efecto, a continuación se señalan ciertos aspectos que deben revisarse con el paciente que comienza un tratamiento con anticoagulantes orales:

- Mecanismo de acción de los anticoagulantes.
- Indicación por la que se le han indicado el tratamiento y su duración.
- Horario estricto para la ingesta de la dosis de anticoagulante.
- Necesidad de estricto cumplimiento.
- Monitorización del seguimiento con el INR.
- Factores que pueden interaccionar: cambios en la dieta (alimentos ricos en vitamina K), actividad física, enfermedades concomitantes.
- Efectos de la ingesta de alcohol.
- Efectos del AAS y de los AINE.
- Evitar los deportes de contacto, en los que puedan producirse traumatismos.
- Consultar ante caídas, heridas o hemorragias.
- Consultar ante el inicio o cese de cualquier medicación.
- Consultar antes de cualquier práctica quirúrgica (p. ej., antes de acudir al odontólogo).
- Evitar el embarazo.
- Utilizar una tarjeta en la que figure el resultado del INR y la dosificación hasta el próximo control.
- Proporcionar número de teléfono.



CAPÍTULO 34

85.

Las manifestaciones clínicas se corresponden con las de un síndrome anémico característico de una anemia ferropénica (microcítica hipocrómica): palidez cutánea y de las mucosas, aumento de la presión arterial diferencial y palpitaciones. Como consecuencia de la hipoxia tisular, está presente la astenia progresiva con disnea e insuficiencia cardíaca. Con estos valores de hemoglobina nos encontramos ante una situación grave que requiere tratamiento de la causa subyacente, tratamiento de la insuficiencia cardíaca, transfusiones sanguíneas y corrección del déficit de hierro. Hay que recordar que las pérdidas insignificantes que origina una anemia ferropénica son motivo para un estudio exhaustivo de la causa de la anemia, descartando neoplasias y otras enfermedades que produzcan pérdidas digestivas (como parece ser en nuestro caso) o ginecológicas.

86.

Salvo excepciones, el tratamiento de elección consiste en administrar un compuesto de sales ferrosas por vía oral. La dosis recomendada oscila entre 150 y 200 mg/día, repartidos en 3 dosis, y 1 h antes de las comidas; sin embargo, inicialmente en nuestra paciente se consideraría de elección la vía parenteral, recomendándose una inyección previa de 0,5 ml, ante el riesgo de reacciones anafilácticas. El complejo hierro-sorbitol sólo se administra por vía intramuscular. La dosis total se calcula: hierro total (mg)=[déficit de hemoglobina ($Hb_{deseada} - Hb_{paciente}$)] \times peso del paciente (kg) \times 2,2. Una vez normalizados los valores de hemoglobina, se debe continuar el tratamiento durante 3-4 meses para replecionar los depósitos. Por otro lado, la paciente debería incorporar a la dieta (salvo contraindicación) alimentos ricos en hierro, tales como carnes (9 mg/1.000 kcal), legumbres (10 mg/1.000 kcal) y cereales (6 mg/1.000 kcal).

87.....

El VCM es el índice más útil para la clasificación de la anemia. En relación con esto, este paciente presenta una anemia macrocítica, que además es megaloblástica. La cuantificación de vitamina B₁₂ permite atribuir la etiología de esta anemia a un déficit de esta vitamina, secundaria a la resección del íleon (donde se absorbe la vitamina B₁₂). Las reservas de esta vitamina en el organismo son elevadas (2-5 mg) y suficientes para cubrir las necesidades de 3-4 años. El tratamiento requerirá 2.000 mg en las seis primeras semanas y luego 1.000 mg cada 2-4 meses de por vida. La vitamina B₁₂ se administra preferentemente por vía intramuscular, aunque la vía intravenosa también podría ser útil teniendo en cuenta que presenta características farmacocinéticas diferentes y se elimina más rápidamente.



CAPÍTULO 35

88.....

Los corticoides, por su acción antiinflamatoria, son útiles en procesos tales como parálisis faciales idiopáticas o secundarias a diversas enfermedades (infecciosas, neurológicas, tumorales, infiltrativas, metabólicas), si bien ha de valorarse la administración conjunta con otros fármacos (complejo vitamínico B, antivirales, etc.), así como el ingreso hospitalario según etiología. Por lo general, el tratamiento con corticoides en estos casos suele instaurarse en dosis única, procurando no prolongarlo más de 2 semanas, utilizar la dosis más baja posible e ir reduciéndola de forma progresiva hasta que las concentraciones de cortisol sean > 10 mg/dl. Asimismo, en caso de administrar dosis elevadas y pautar tratamientos prolongados, se aconseja la administración de corticoides de acción corta o intermedia, en dosis única matutina y en días alternos, sin interrumpir el tratamiento de forma brusca. Todo esto se debe al riesgo de presentar insuficiencia suprarrenal grave por supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal que puede afectar a la vida del paciente. Por otra parte, y dada la gran incidencia de alteraciones digestivas (gastritis, úlceras, hemorragias digestivas, etc.) producidas por corticoides, se recomienda administrarlo junto a antiácidos o protectores de la mucosa gástrica como ranitidina (150 mg/12h) u omeprazol (20 mg/día).

89.....

El tratamiento farmacológico de una EPOC disminuye sus síntomas y complicaciones e incluye la utilización de broncodilatadores (alivian la disnea y mejoran la tolerancia al esfuerzo). Los protocolos de actuación ante una EPOC estable indican la conveniencia de iniciar el tratamiento con un β₂-agonista de acción prolongada (salmeterol, formoterol) por vía inhalatoria (mejoran el cumplimiento, control de síntomas nocturnos y calidad de vida), y a demanda en las crisis de disnea. Si a pesar de esto la disnea no mejora, se pasa a la combinación de un β₂-agonista de acción prolongada y un anticolinérgico por vía inhalatoria. Si aun así no hay mejoría significativa, se pueden ensayar los beneficios de un tratamiento corticoideo por vía oral (prednisona, prednisolona), para luego pasar a la vía inhalatoria (budesonida, meclobetasona, fluticasona), ya que éstos son menos tóxicos, especialmente en lo que se refiere a alteraciones óseas. La administración de corticoides en la EPOC está justificado por su acción antiinflamatoria.

90.....

Una de las grandes aplicaciones de los corticoides, por su efecto antiproliferativo e inmunosupresor es en las dermatitis atópicas, y se puede administrar tanto por vía oral como tópica, según la gravedad de la enfermedad. En el caso de aplicaciones tópicas hay que tener presente la edad del paciente, estado de la piel y zona anatómica, ya que a edades muy tempranas la piel está más inmadura (estrato córneo más delgado) y con un mayor grado de hidratación (favorece la absorción percutánea de medicamentos), así como que todas las zonas de aplicación no poseen el mismo grado de absorción (baja en la planta de los pies y palma de las manos, media en el dorso, parte anterior del antebrazo, dorso de la mano, axilas, cuero cabelludo, frente y ángulo de las mandíbulas, y alta en el escroto). De ahí la importancia que tiene la correcta elección del fármaco a emplear (potencia baja o intermedia en mucosas, cara, genitales y cara interna de los muslos; potencia baja-alta en pliegues, cara interna de los brazos y cuero cabelludo; potencia intermedia-alta en tronco, brazos, muslos, piernas, dorso de las manos y pies; potencia alta-muy alta en codos, rodillas, planta de los pies y palma de las manos).



CAPÍTULO 36

91.....

El tratamiento es de tipo sustitutivo mediante la administración de L-tiroxina.

92.

Se administra L-tiroxina, a dosis de 100-250 µg/día, en una sola toma diaria. La dosis deberá ajustarse individualmente, según la respuesta clínica y los niveles de TSH, siendo la óptima aquella que consiga una TSH dentro de la normalidad. Esta dosis sustitutiva deberá alcanzarse de forma gradual en la edad avanzada, pues de lo contrario el aumento brusco de los requerimientos metabólicos y del consumo de oxígeno puede precipitar la aparición de cardiopatía isquémica. Se recomienda empezar con dosis de 25 µg/día, aumentándola progresivamente en función de la tolerancia.

93.

Los efectos adversos que pueden presentarse son nerviosismo, insomnio, palpitaciones, taquicardia, angina de pecho, adelgazamiento excesivo, intolerancia al calor, fiebre y diarrea.



CAPÍTULO 37

94.

Con toda probabilidad se trata de una hipoglucemia insulínica inducida por el aumento en el ejercicio físico y la ingestión de alcohol que se confirma mediante la determinación de glucemia capilar. El tratamiento *nunca* debe consistir en líquidos azucarados cuando el paciente está inconsciente por el riesgo de broncoaspiración. Se administra 1 mg de glucagón por vía intramuscular o glucosa hipertónica por vía intravenosa en cuanto sea posible.

95.

En primer lugar se confirma la hiperglucemia mediante una determinación urgente (puede realizarse mediante glucemia capilar). Si la glucemia es superior a 126 mg/dl en ayunas o superior a 200 mg/dl en cualquier momento, se trata de una diabetes mellitus de inicio. Con toda probabilidad, dada la edad del paciente, se trata de una diabetes tipo 1 que precisa iniciar el tratamiento con insulina sin demora para evitar que se desencadene una cetoacidosis, complicación grave de la diabetes. Además de la insulina, iniciaremos la educación del paciente en cuanto a su alimentación, ejercicio físico, manejo de las hipoglucemias y ajuste del tratamiento.

96.

Las biguanidas son el primer fármaco de elección en el paciente obeso con diabetes tipo 2 (un paciente de 54 años que lleva más de 6 meses sin precisar insulina desde el diagnóstico nunca es, por definición, un diabético tipo 1). Las precauciones que debe adoptar el paciente son abstenerse del consumo de alcohol e interrumpir el tratamiento antes de una intervención quirúrgica o cualquier procedimiento agresivo.



CAPÍTULO 38

97.

Debería sospecharse que el paciente está tomando sustancias dopantes. Éstas suelen ser de tipo androgénico, y a largo plazo pueden producir feminización, pues se metabolizan convirtiéndose en estrógenos. Los estrógenos inhiben la producción de gonadotropinas, disminuyéndose la producción de testosterona, causando azoospermia, ginecomastia y problemas de erección.

98.

Un paciente con disfunción eréctil en tratamiento con nitritos puede ser tratado con apomorfina sublingual (nunca con inhibidores de la PDE-5). Se le debe advertir de que la apomorfina puede producir síndrome vasovagal, que viene precedido por sudoración, palidez, mareos y náuseas, y que suele aliviarse con tumbarse y elevar las piernas.

99.

Antes de iniciar un tratamiento farmacológico debe recomendarse un cambio en el estilo de vida y una disminución del estrés. En la segunda visita, y a pesar del cambio en su estilo de vida, persisten los problemas de erección y ya se puede considerar que el paciente presenta disfunción eréctil (el problema se inició 4 meses antes) y se puede iniciar el tratamiento farmacológico. Los fármacos de elección son los inhibidores de la PDE-5, y de entre ellos, el citrato de sildenafil.



CAPÍTULO 39

100.....

En esta paciente no se da ninguno de los factores de riesgo más importantes de presentar enfermedad cardiovascular si se toman anticonceptivos. Aunque no se puede descartar que el infarto esté relacionado con la toma de anticonceptivos, la ausencia de factores de riesgo, como hipertensión, obesidad, hábito tabáquico importante, y el hecho de que haya estado controlada por su médico durante el tratamiento, junto con el corto período de tiempo (6 años) y la edad de la paciente, debe hacernos pensar, en principio, que la causa de su infarto no está relacionada con la toma de anticonceptivos orales.

101.....

Al referir esta paciente que no tiene una pareja estable y que las relaciones sexuales que mantiene tienen un carácter esporádico, está claro que no entra dentro del grupo de mujeres subsidiario de tomar anticonceptivos orales como método normal para evitar el embarazo. La información que debe recibir esta paciente se relaciona fundamentalmente con efectos indeseables a corto y a largo plazo. Se debe recomendar a la paciente que utilice un método contraceptivo de barrera que además previene de infecciones venéreas (sífilis, gonorrea, etc.) o del sida.

102.....

La paciente tiene las palpitaciones debido al tratamiento con ritodrina, que es un estimulante de los receptores β_2 -adrenérgicos. Si las palpitaciones son excesivas habría que reducir el ritmo de perfusión previa consulta a la ginecóloga. Sería posible también que se haya cometido un error en la dilución o en el ritmo de perfusión. Por último, la ginecóloga podría sustituir la ritodrina por atosibán, un relajante uterino con menos efectos indeseables.



CAPÍTULO 40

103.....

Sí. El mieloma múltiple es una enfermedad maligna con afectación ósea y que con frecuencia origina hipercalcemia.

104.....

La hipercalcemia grave constituye una urgencia y la causa habitual son los procesos malignos, por lo que los enfermeros deben colaborar en la pronta instauración del tratamiento. Éste consiste en hidratación forzada con suero fisiológico intravenoso, un diurético de asas (furosemida) y un bisfosfonato (zoledronato).

105.....

La administración intravenosa del bisfosfonato se realizará de manera lenta diluido en suero fisiológico o glucosado al 5%, las soluciones deberán administrarse antes de transcurridas 2 h de su preparación. Se realizarán controles diarios de la calcemia y se vigilará la diuresis.



CAPÍTULO 41

106.....

Las estatinas y fibratos en dosis única se administran por la noche. Existen algunas excepciones; así, lovastatina se toma junto con alimentos y el gemfibrozilo se toma 30 min antes de la cena y del desayuno (si son 2 dosis). Se recomienda principalmente que la toma de medicación se realice con 150 ml de agua aproximadamente.

107.....

La reacción adversa es una miotoxicidad, debida a la interacción de fibratos y estatinas que incrementan el riesgo de rabdomiólisis. Esto obliga a suspender el tratamiento y a valorar otra opción terapéutica.

108.....

La enfermera deberá recomendar al paciente que se realicen los controles analíticos prescritos con el fin de valorar principalmente enzimas musculares, transaminasas y función renal. Dichos controles permiten conocer la eficacia y seguridad del tratamiento. El riesgo de mialgias y debilidad muscular son característicos de fibratos y estatinas. Además, existen factores de riesgo que favorecen el desarrollo de afectación muscular como insuficiencia renal previa, sexo femenino, edad superior a 70 años, altas dosis de estatinas y tratamiento concomitante con determinados fármacos: antifúngicos, ciclosporina, eritromicina y fibratos, entre otros.



CAPÍTULO 42

109.....

La colchicina debe administrarse de forma lenta y diluida en suero fisiológico y evitando el riesgo de extravasación dada su toxicidad.

110.....

La enfermera debe informar al médico de la aparición de los primeros síntomas de toxicidad que son de tipo gastrointestinal y que obligan a suspender la medicación.

Otras alternativas farmacológicas son los AINE, que demuestran gran eficacia y menores efectos adversos, sobre todo los inhibidores selectivos de la COX-2. También pueden utilizarse los corticoides por vía enteral o parenteral.

111.....

Se le debe recomendar el cumplimiento terapéutico con la finalidad de prevenir los ataques agudos de gota y otras medidas, como mantener un peso saludable, seguir una dieta equilibrada, evitar ayunos, el alcohol y alimentos ricos en purinas (carnes rojas y de caza, vísceras, pescados azules, mariscos).



CAPÍTULO 44

112.....

Se podría proceder a su desinfección con formaldehído, que presenta propiedades bactericidas además de ser efectivo contra hongos y virus. No es corrosivo, por lo que se utiliza ampliamente a concentraciones del 2-8% en la desinfección de objetos inanimados como instrumentos quirúrgicos, aparatos que contengan goma o plástico, máquinas de hemodiálisis, endoscopios, etc.

113.....

En el tratamiento de las úlceras por presión es muy importante la limpieza y favorecer la regeneración del tejido, en este caso hay que intensificar el desbridamiento y la limpieza que se debe realizar con suero salino y no con antisépticos tipo povidona yodada, clorhexidina o ácido acético, ya que son citotóxicos para el nuevo tejido y su uso continuado puede provocar problemas sistémicos por su posible absorción en el organismo. Si no presenta mejoría, se podría tratar la infección con sulfadiazina argéntica durante 2 semanas. Se estima que hasta un 95% de las úlceras por presión son evitables, por lo que es muy importante la actuación preventiva que principalmente consiste en mantener una piel sana a través de la higiene, cambios posturales frecuentes y una correcta nutrición e hidratación.

114.....

En las quemaduras la regeneración del tejido requiere que la herida esté limpia de tejido necrótico, se eviten las infecciones y se mantenga un ambiente húmedo, por lo que primero se lavaría la zona afectada con un detergente catiónico (compuestos de amonio cuaternario poco irritantes) y agua abundante. Tras aclarar y secar, se aplicaría sulfadiazina argéntica, quimioterápico tópico de elección con marcada acción contra pseudomonas, que penetra fácilmente las escaras y no produce alteraciones electrolíticas ni dolor.



CAPÍTULO 45

115.....

El tratamiento de elección para neumonías por *Pneumocystis carinii*, muy frecuente en pacientes VIH positivos, es cotrimoxazol (combinación de sulfametoxazol con trimetopima), administrada en elevadas dosis y durante 14 días. Debe prestarse es-

pecial atención a la aparición de reacciones adversas por doble motivo: la enfermedad de base que presenta el paciente y por la dosis que se le administra.

116.

No se recomienda la administración de sulfamidas durante el último trimestre del embarazo, ya que pueden desplazar a la bilirrubina de su unión a las proteínas plasmáticas y provocar un grave síndrome conocido como «ictericia nuclear del recién nacido», tampoco se recomienda su utilización durante la lactancia.

117.

Posiblemente se esté produciendo un cuadro de hipersensibilidad característico de la administración de dapsona. Inicialmente no se debe reducir ni interrumpir la terapia antileprosa, aunque sí deben tratarse los síntomas aparecidos. Generalmente, la reacción inflamatoria exudativa suele responder bien a la administración de antiinflamatorios no esteroideos (que también contribuyen a bajar la fiebre por su acción antipirética) y/o de un corticoide.



CAPÍTULO 46

118.

La causa que hay que descartar siempre es la flebitis, por lo que es muy importante la revisión diaria de las vías utilizadas para la administración de fármacos.

119.

El paciente puede presentar una neumonía de semiología típica, en cuyo caso el germen causal más frecuente sería el neumococo, por lo que se toma la decisión de iniciar tratamiento empírico (una vez cumplimentados todos los procedimientos en relación con el posterior diagnóstico de certeza) con amoxicilina. Dado que el principal mecanismo de resistencia empleado por este germen es el cambio estructural de las PBP, se utilizan dosis altas de aminoglucósido porque con esta medida se puede superar la resistencia.

120.

De todos los antibióticos disponibles en el mercado farmacológico, los β -lactámicos son los más seguros durante su uso en el embarazo y la lactancia. Por otro lado, está demostrado que las infecciones no tratadas durante el embarazo, incluso las que no son graves, suponen un riesgo para la madre y para el niño. Por lo tanto, el consejo más oportuno es que tome la medicación.



CAPÍTULO 47

121.

Las causas pueden ser varias: reacción adversa de tipo gastrointestinal causada por la cefalosporina, reacción de hipersensibilidad (rara por haber transcurrido varios días desde el inicio), síndrome de privación alcohólica, efecto antabús producido por el consumo de alcohol conjuntamente al de cefalosporinas como cefamandol, cefoperazona y moxalactam (no hay que descartarlo aunque el paciente se encuentre hospitalizado, en algunos centros se admite el consumo de alcohol, en pacientes con dependencia a esta sustancia, durante la hospitalización; o la presencia de familiares que faciliten alguna sustancia alcohólica al paciente, conocedores de su grado de dependencia).

122.

Una de las reacciones adversas que se asocian al uso de penicilinas es la encefalopatía. Este cuadro se relaciona con las concentraciones alcanzadas por el antibiótico a nivel plasmático, por lo que las altas dosis y el deterioro de la función renal son factores precipitantes del cuadro. En este caso se ha detectado una insuficiencia renal, por lo que debe suspenderse la administración, corregir la insuficiencia renal y elegir un tratamiento antibiótico alternativo con fármacos que no se eliminen por vía renal, como los macrólidos.

123.

Las cefalosporinas pueden ser utilizadas durante la lactancia; además, la pielonefritis es una patología infecciosa importante y que puede traer nefastas consecuencias para la madre si no se realiza correctamente el tratamiento. Deberíamos advertir a la madre de que el fármaco puede producir sensibilidad en el neonato, que esta circunstancia deberá tenerse en cuenta en el futuro si su hijo va a recibir tratamiento con β -lactámicos.



CAPÍTULO 48

124.....

La eritromicina inhibe la metabolización de la teofilina, por lo que ésta ve incrementada su concentración plasmática. En el caso relatado, el incremento de la teofilinemia se ha asociado a la aparición de efectos adversos (náuseas, vómitos, cefalea, taquicardia).

125.....

Las dosis altas de eritromicina, superiores a 4 g/día, edad avanzada del paciente y el deterioro de la función renal, son factores que pueden inducir la aparición de ototoxicidad con el uso de este fármaco. Esta ototoxicidad revierte con la retirada del tratamiento.

126.....

La administración de quinolonas se relaciona con cuadros de toxicidad neurológica cuyo primer síntoma es la cefalea.



CAPÍTULO 49

127.....

La extracción de sangre no se ha efectuado correctamente. La extracción para el nivel basal debe realizarse antes de la administración del fármaco (y la obtención del nivel pico 30 min después de que haya finalizado la infusión intravenosa). En el supuesto que comentamos, las concentraciones plasmáticas obtenidas no se corresponden con el nivel basal teórico del paciente. Este error ha condicionado una mala interpretación del resultado y la toma de una decisión errónea: disminuir la dosis.

128.....

La administración de aminoglucósidos y cefalosporinas en el mismo recipiente puede suponer la inactivación de los antibióticos, y por tanto la nula eficacia del tratamiento.

129.....

Son condicionantes la edad avanzada y la administración de un fármaco que potencia la nefrotoxicidad del aminoglucósido, furosemida (diurético de asa).



CAPÍTULO 50

130.....

Tras el aislamiento del microorganismo en muestra sanguínea se confirma el diagnóstico de brucelosis, donde las tetraciclinas son los fármacos de elección. Posiblemente, el tratamiento farmacológico prescrito esté constituido por doxiciclina durante 45 días, en combinación con rifampicina (45 días) o estreptomina (14 días) o gentamicina (7 días), así como tratamientos cortos de 2-3 semanas suelen producir recidivas. Doxiciclina en monoterapia durante 60 días podría ser una pauta alternativa.

131.....

El tratamiento farmacológico de elección para el cólera es la administración de tetraciclinas (tetraciclina, minociclina durante 2-3 días o doxiciclina en dosis única) por vía oral. Debido a la gran pérdida de agua y electrolitos que se produce, es necesaria una terapia de rehidratación del paciente, con la administración de suero glucosado por vía oral y/o intravenosa, para recuperar el equilibrio hidroelectrolítico. Se transmite casi exclusivamente a través de alimentos o agua contaminados directa o indirectamente por heces o vómitos de personas infectadas. Se presenta principalmente en países con redes de saneamiento inadecuadas, siendo el riesgo para los viajeros bajo si se ingieren alimentos y bebidas controladas, por lo que la vacuna se recomienda únicamente en caso de viajeros con alto riesgo, sanitarios y personal de ayuda humanitaria en estrecho contacto con la población.

132.....

El cloranfenicol es un medicamento eficaz en la fiebre tifoidea, pero ante la existencia de otros tratamientos eficaces y menos tóxicos como ciprofloxacino o amoxicilina y cotrimoxazol, la utilización de cloranfenicol se convierte en la alternativa ante formas más graves de difícil tratamiento. Esta enfermedad se adquiere por el consumo de alimentos y aguas contaminadas (el marisco recogido en fondos contaminados por aguas residuales es una fuente importante de infección) o por el contacto directo con heces. Para prevenirla se recomienda evitar el consumo de bebidas y alimentos no controlados y la vacunación (por vía oral o intramuscular) ante viaje a zona endémica.



CAPÍTULO 51

133.....

No deben existir problemas de interacción farmacológica. El linezolid se metaboliza a nivel hepático pero no interactúa sobre citocromo P-450. Tampoco necesita ajustes en su dosificación en situaciones de insuficiencia renal.

134.....

Los efectos adversos más importantes con el uso de clindamicina se producen a nivel gastrointestinal, siendo el más grave la colitis pseudomembranosa, provocada por las toxinas de *Clostridium difficile*. Es un cuadro más frecuente en mujeres de edad avanzada, que puede curar sin tratamiento específico pero que, en algunos casos, puede ser mortal y requerir tratamiento con vancomicina oral. La aparición de diarrea significativa durante la administración de clindamicina obliga a suspender el tratamiento de inmediato.



CAPÍTULO 52

135.....

Tras 3 semanas de tratamiento, se produce una disminución significativa de la carga bacilar en el individuo, como alternativa al aislamiento durante este período, el paciente puede seguir normas básicas de higiene, que son casi tan efectivas como el propio aislamiento, consistentes en taparse la boca al toser o estornudar, usar pañuelos desechables y ventilar bien las habitaciones.

136.....

La isoniazida produce alteraciones del sistema nervioso central y periférico (mareos, cefaleas, parestesias, calambres musculares, convulsiones, polineuropatía) que guardan relación con la depleción de piridoxina. En pacientes diabéticos hay mayor riesgo de desarrollar estas alteraciones, por lo que se aconseja la administración simultánea de vitamina B₆.

137.....

Para el tratamiento de la tuberculosis, en este caso se ha recurrido a la combinación de varios fármacos, entre los que se encuentra la estreptomina o algún otro aminoglucósido. Los aminoglucósidos son fármacos nefrotóxicos y ototóxicos, por lo que debe suspenderse el tratamiento ante alteraciones auditivas, vértigo, cefalea, tinnitus o alteraciones de la función renal. Existe también la posibilidad (menos usual) de que se haya utilizado una combinación que incluya capreomicina que también puede producir nefrotoxicidad y ototoxicidad.



CAPÍTULO 53

138.....

Ante esta situación se debe interrumpir la administración y avisar al médico, ya que probablemente no se trate de un síndrome tóxico típico de anfotericina B desoxicolato, sino de una reacción idiosincrásica característica de las anfotericinas lipídicas, que habitualmente cede tras la administración de un analgésico-antitérmico como paracetamol, estando a criterio del médico readministrarla a una velocidad menor de infusión.

139.....

Dado que la paciente tiene tendencia al desarrollo de flebitis, la administración de cualquier fármaco por vía intravenosa quedaría relegado a una segunda opción, siendo el tratamiento de elección la vía oral con voriconazol (activo frente a *Candida krusei*), ya que además el deterioro renal contraindicaría su uso por vía intravenosa, así como la administración de anfotericina B (fármaco potencialmente nefrotóxico).

140.....

Frente a la aspergilosis los únicos fármacos con actividad y posibilidad de administrar por vía oral son itraconazol y voriconazol, debiéndose tener presente la elevada presencia de interacciones farmacológicas que éstos poseen.



CAPÍTULO 54

141.....

El empeoramiento de las funciones superiores del paciente tras una mejoría inicial se debió posiblemente a neurotoxicidad por aciclovir al no ajustar la posología a la función renal. La posterior evolución favorable no fue debida tanto al cambio del fármaco como al ajuste de su posología.

142.....

Aparte los controles analíticos necesarios al instaurar tratamiento con este fármaco, es preciso señalar al paciente que extreme la higiene posmiccional para evitar la aparición de úlceras peneanas.

143.....

Cuando el médico se plantea sustituir la pauta terapéutica debe tener en cuenta que todos los inhibidores de la proteasa producen en mayor o menor medida lipodistrofia y alteraciones del metabolismo lipídico. De las posibles alternativas sería factible la sustitución del inhibidor de la proteasa por abacavir, conservando los otros dos ITIAN.



CAPÍTULO 55

144.....

Es conveniente tratar de forma simultánea a los dos miembros de la pareja. El tratamiento recomendado es oral, aunque en la mujer puede ser igualmente efectivo el tratamiento tópico.

145.....

En relación con su uso durante el embarazo, todos los antihelmínticos tienen otorgada la categoría C por parte de la Food and Drug Administration, salvo la piperacina (categoría B).

146.....

La quimioprofilaxis antipalúdica ha de iniciarse 1-2 semanas (una toma semanal) antes de viajar a una región endémica, y continuar la administración durante 4 semanas después de haber abandonado la región. Se utiliza habitualmente cloroquina (en casos de resistencia se pueden utilizar diferentes asociaciones: cloroguanida + pirimetamina/sulfadoxina).



CAPÍTULO 56

147.....

El carboplatino y el paclitaxel presentan una alta incidencia de náuseas y vómitos, por lo que requieren tratamiento con fármacos antieméticos. Pueden producir mielosupresión que podrá manifestarse como neutropenia, leucopenia, plaquetopenia y/o anemia. Será necesario vigilar el hemograma del paciente y los signos de infección. Puede presentarse neuropatía, alopecia y mucositis. El paclitaxel produce con cierta frecuencia reacciones de hipersensibilidad que podrán prevenirse con antihistamínicos y corticoides como premedicación.

148

La doxorubicina es un fármaco muy vesicante y habrá que actuar con rapidez para evitar lesiones importantes del tejido (úlceras, necrosis). Deben seguirse las recomendaciones generales descritas en el capítulo cuando se produce una extravasación y aplicar el antídoto específico. Aplicar 1-2 ml de DMSO 95% vía tópica alrededor de la zona de extravasación, dejar secar al aire, repetir cada 6 h durante la primera semana y cada 12 h durante la segunda semana o hasta resolución. Aplicar también frío seco durante 15-30 min cada 4-6 h durante 72 h.

149

La administración de irinotecán puede ocasionar síndrome agudo colinérgico, cuyos síntomas son diarrea temprana, dolor abdominal, sudoración profusa, salivación, lagrimeo, etc. Este síndrome puede evitarse administrando previamente atropina, 0,25 mg por vía subcutánea. También se le prescribirá un fármaco antidiarreico (loperamida) para la diarrea tardía y la ingestión de abundantes líquidos. El fluorouracilo también produce diarrea y mucositis. Por otro lado, las náuseas y vómitos se evitan administrando antieméticos (antagonistas 5HT₃, dexametasona, metoclopramida). Asegurar la permeabilidad adecuada de la vía, generalmente a través de un reservorio para la infusión completa de los fármacos.



CAPÍTULO 57

150

Entre los efectos secundarios de la ciclosporina están la nefrotoxicidad, disfunción hepática, hiperuricemia, hiperpotasemia e hipomagnesemia, por lo que requiere control bioquímico regular. La azatioprina puede producir mielosupresión, por lo que también será necesario el control del hemograma, y la incorporación al tratamiento de un aminoglucósido como tobramicina puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad, por lo que resulta fundamental el control de la función renal. Además, el fluconazol es un inhibidor enzimático del citocromo P-450 (CYP3A4), por lo que podría aumentar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina y potenciar sus efectos adversos. Se requerirá controlar las concentraciones de ciclosporina, ya que es posible que requiera disminuir su dosis.

151

Las ampollas de Sandimmun 50 mg deben diluirse en 100-500 ml de suero fisiológico o glucosado al 5% para administrar en perfusión intermitente (2-4 h). Deben evitarse sueros en envases de PVC y utilizar sueros con envases de polietileno o vidrio. Debe observarse al paciente durante los primeros 30 min y controlar la presión arterial. Controlar las concentraciones plasmáticas del fármaco para que se mantengan siempre dentro del margen terapéutico y prevenir la aparición de efectos adversos o evitar la infradosificación. Controlar las concentraciones séricas de creatinina para evitar una posible nefrotoxicidad. Pasar a la vía oral lo antes posible.

152

El infliximab requiere una técnica de preparación aséptica. Hay que reconstituir cada vial de 100 mg con 10 ml de agua para inyección, y diluir posteriormente la dosis a administrar hasta un volumen de 250 ml (extraer primero de la bolsa o frasco de 250 ml de suero fisiológico al 0,9% el equivalente al volumen de infliximab). El tiempo de infusión debe ser de 2 h y a través de un filtro $\leq 1,2$ micras de baja afinidad proteica. Cada 30 min y hasta 1-2 h tras finalizar la infusión se debe controlar la presión arterial del paciente, así como su frecuencia cardíaca y el riesgo de reacción de hipersensibilidad.



CAPÍTULO 58

153

Se recomienda el consumo de ácido fólico y se cambia el tratamiento antihipertensivo por α -metildopa a la dosis correspondiente para evitar los posibles efectos adversos sobre el embrión y/o feto que puede ocasionar el captopril.

154

Las vitaminas hidrosolubles no causan ningún problema en el embarazo, sin embargo hay que comprobar la ingesta de vitamina A, ya que con la dieta habitual se cubre las necesidades diarias y un exceso de esta vitamina puede producir diversas anomalías congénitas, como las uretrales y alteraciones del sistema nervioso central.

155

Si efectivamente se comprueba que no está embarazada se le vacuna y se le prescriben anticonceptivos hormonales orales durante 6 meses. Por el contrario, si existe embarazo la vacuna está totalmente contraindicada por ser una vacuna elaborada con virus atenuados.



CAPÍTULO 59

156.....

Las cefalosporinas no tienen riesgo de efectos adversos en el niño, por lo que se pueden utilizar durante la lactancia. Para reducir la cantidad de fármaco que pasa a la leche se aconsejará a la madre que ingiera el medicamento al finalizar la toma de pecho o antes de que el niño vaya a tener un largo período de sueño.

157.....

La ineficacia del tratamiento con anfotericina B por vía intravenosa se descubrió que obedecía a un error en la administración de este fármaco, que se estaba pasando a través del filtro colocado en el sistema de infusión. Una vez corregido el error, el paciente experimentó una evolución favorable con una mejoría progresiva de su cuadro de sepsis.

158.....

Los sistemas de infusión deben ser protegidos de la luz, envolviéndolos en papel de aluminio, para evitar que la luz emitida por los aparatos de fototerapia afecte a diversos componentes de la alimentación parenteral, como vitaminas, aminoácidos, etcétera.



CAPÍTULO 60

159.....

Se deberá hacer una valoración de las limitaciones del anciano, como son: visión, memoria, habilidad y conocimientos; encaminados a tomar una serie de medidas, como pueden ser: etiquetar envases, si fuese necesario con colores, adecuar los horarios de las tomas a su actividad y ocio, y establecer una gráfica de fácil manejo y que pueda ser utilizada tanto como recordatorio, como de comprobación de la administración de la medicación.

160.....

Comprobar hasta qué punto le invalida la pérdida de visión y establecer unas pautas de educación sanitaria y tratamiento encaminadas a corregirlas. Así pues, se valora si es capaz de administrarse correctamente la insulina con la aplicación de un dispositivo, tipo lupa, o si tendremos que recurrir a bolígrafos, cuya carga se puede interpretar por medio del oído o el tacto.

161.....

Parece claro que la alarma de la familia viene dada por las lesiones con pérdida de la integridad cutánea, y lo primero que se realiza, después de una toma de las constantes vitales, será una cura plana con una valoración para descartar la presencia de lesiones osteomusculares. Además, a la vista de los síntomas referidos y teniendo en cuenta que es un paciente con polimedicación, debido a sus múltiples patologías, el siguiente paso sería revisar con los familiares responsables toda la medicación prescrita y la correcta pauta de administración (horarios, dosis, etc.). Si finalmente sospechamos una reacción adversa medicamentosa, le recomendaríamos no tomar ningún fármaco hasta que reciba una inminente visita de su médico, con el fin de revisar el plan terapéutico, incidiendo en que se mantenga en reposo o no deambule sin ayuda, para evitar nuevas caídas.



CAPÍTULO 61

162.....

Se debe realizar lavado gástrico y administrar carbón activado protegiendo previamente la vía respiratoria con intubación orotraqueal para evitar el riesgo de aspiración del contenido gástrico. Debido a la actividad anticolinérgica, los antidepresivos tricíclicos disminuyen la motilidad gástrica, por lo que el lavado puede realizarse durante más tiempo tras la ingestión del tóxico que en otros casos. Las dosis repetidas de carbón son útiles para detener la circulación enterohepática de los antidepresivos tricíclicos. Se debe administrar sulfato magnésico como laxante, ya que los antidepresivos tricíclicos, debido a su actividad anticolinérgica, producen hipomotilidad gástrica.

No debe utilizarse el flumazenilo como antídoto de las benzodiazepinas cuando exista una intoxicación aguda por tricíclicos, ya que puede producir agitación, convulsiones y arritmias. Debido a la actividad anticolinérgica de los neurolépticos, éstos no deben utilizarse en la agitación producida por estos antidepresivos, ya que pueden empeorar las arritmias. El resto del tratamiento será sintomático.

163.

El etilenglicol es un producto utilizado como disolvente y anticongelante, cuya dosis potencialmente mortal se sitúa a partir de los 100 ml de ingesta. Es una sustancia poco tóxica *per se*, hasta que es metabolizada en el hígado por la alcohol deshidrogenasa, transformándolo en glicolaldehído, ácido glicólico, ácido glioxílico y ácido oxálico, que son los responsables de la toxicidad. El síntoma principal es la intensa acidosis metabólica. Otro factor determinante de la toxicidad es la producción de ácido oxálico por su capacidad para secuestrar iones Ca^{++} (produciendo *hipocalcemia*) y Mg^{++} , y, por otro lado, por la formación de cristales de oxalato en los túbulos renales. El tratamiento de este paciente incluye, además de las medidas sintomáticas y de carácter general para mantener permeable la vía respiratoria, valorar la función respiratoria y asegurar el soporte cardiocirculatorio, así como corregir la intensa acidosis metabólica (responsable del coma) con HCO_3Na 1M (dado el gran déficit de base libre, se precisará bastante cantidad). Entre las medidas propias de una intoxicación cabe decir que estaría contraindicado el vómito con jarabe de ipecacuana (paciente en coma) y el lavado gástrico (preferible) resultaría probablemente de poca utilidad, puesto que habrán transcurrido unas horas desde la ingesta hasta la llegada al servicio de urgencias. Además, también es inútil la administración de carbón activado (el etilenglicol no se adsorbe) y de catárticos. Por tanto, el tratamiento debe orientarse a eliminar el etilenglicol mediante hemodiálisis y a evitar que se sigan produciendo metabolitos tóxicos, lo cual puede lograrse inhibiendo la aldehído deshidrogenasa. El tratamiento más simple y eficaz para frenar la metabolización del etilenglicol es la administración de etanol. La pauta recomendada es de una dosis inicial de carga de etanol diluida en suero glucosado al 5% y a continuación una perfusión continua, hasta que remita a la normalidad la concentración de etilenglicol. Para ello disponemos en los antidotarios de ampollas estériles de etanol absoluto (10 ml); es preferible administrarlo por vía central para evitar la tromboflebitis. Es importante mantener la perfusión de etanol mientras se realiza la hemodiálisis, asegurando que permanezcan constantes las concentraciones eficaces de etanol. También puede administrarse por vía oral, y, en su defecto, pudiera utilizarse bebidas de alta graduación (whisky, ginebra). La vía oral presenta riesgo de gastritis, vómitos y aspiración. Otra opción terapéutica para frenar la metabolización es la administración de fomepizol (4-metilpirazol), el cual también inhibe competitivamente la aldehído deshidrogenasa. Presenta ciertas ventajas frente al etanol, como que no incrementa la sedación del paciente, menos problemas de líquidos, menos problemas en pacientes con inestabilidad hemodinámica y más fácil manejo y administración. No obstante, su principal inconveniente es su elevado coste (un tratamiento oscila alrededor de los 4.800 euros). Además, deberá administrarse tiamina (B_1) y piridoxina (B_6), que son cofactores enzimáticos que contribuyen a la eliminación del ácido glioxílico. Considerar también la administración de glucobionato cálcico y de suplementos de magnesio.

164.

En la intoxicación por benzodiazepinas se utiliza un antagonista específico (flumazenilo) que neutraliza los efectos de hipnóticos, sedantes y depresores de las benzodiazepinas.

Los pacientes con estupor o en coma, inducido por las benzodiazepinas, despiertan y recobran el conocimiento en 1-3 min después de la administración de flumazenilo. La dosis inicial recomendada es de 0,3 mg por vía intravenosa, y de no recuperarse, cada 60 s se puede administrar una nueva dosis de 0,3 mg hasta un máximo de 3 mg. En caso de recurrencia de la somnolencia o para prevenirla, puede ser útil la perfusión de 0,2-0,5 mg/h en 6-8 h. Los efectos adversos que pueden aparecer con su empleo son: náuseas y/o vómitos, ansiedad, palpitaciones, mareo brusco, miedo, eritema facial, inducción de convulsiones en pacientes que han ingerido en sobredosis antidepresivos tricíclicos, carbamacepina o cocaína, y aparición de convulsiones y agitación o abstinencia en pacientes epilépticos tratados de forma crónica con benzodiazepinas. Si apareciesen convulsiones o agitación, sería necesario suspender la perfusión intravenosa de flumazenilo y administrar diazepam por vía intravenosa.

El resto del tratamiento consiste en medidas de soporte y sintomáticas. Podría ser necesario calentar al paciente (mantas, bolsas de agua caliente). La presencia de hipoventilación obliga a la permeabilización de la vía respiratoria de forma parcial o total (cánula de Guedel o intubación endotraqueal), administración de O_2 con mascarilla tipo ventimask (30-40%) a 2-4 l/min. Se recomienda la reevaluación del paciente y la práctica seriada de gasometrías, si es necesario.



CAPÍTULO 62

165.

La corrección temprana de la volemia mediante fluidoterapia es fundamental en el tratamiento del *shock*, debiendo realizarse de forma agresiva en el *shock* séptico. En ocasiones únicamente con la reposición de volumen puede corregirse la hipotensión. En cualquier caso, no deben usarse aminas vasoactivas sin antes corregir la precarga con fluidoterapia ante el riesgo de empeorar la perfusión y el metabolismo tisular a pesar de «mejorar» los valores de presión arterial.

166.

El tratamiento se basa en: a) reducir la hipertensión venocapilar (disminuir el retorno venoso y aumentar el volumen sistólico); b) colocar al paciente en posición de sentado con las piernas lo más bajo posible; c) se debe conseguir la mayor información posible del paciente o de los familiares; d) oxígeno (ventimask al 40-60% a 8 l/min), si hubiese riesgo de paro respiratorio: cianosis importante, signos clínicos de hipercapnia o síntoma de agotamiento por el trabajo respiratorio y con ventilación poco eficaz (disminución de la frecuencia respiratoria); se procederá al aislamiento de la vía respiratoria mediante la intubación endotraqueal, y e) medidas terapéuticas: si la presión arterial es mayor de 110 mmHg se administrará en un primer momento nitroglicerina sublingual, y a continuación por vía intravenosa, cuyas dosis varían entre 0,3 y 4 mg/h (para 70 kg de peso), así como furosemida 40-80 mg por vía intravenosa (2-4 ampollas). Por el contrario, si hubiese agitación o angustia, se administrará cloruro mórfico (5-10 mg por vía intravenosa), vigilando la frecuencia respiratoria y la presión arterial, de tal manera que si esta última fuera inferior a 100 mmHg, no es aconsejable su administración (la morfina produce sedación y vasodilatación venosa). Si la presión arterial fuese inferior 110 mmHg, no administrar vasodilatadores ni mórficos. Iniciar dobutamina a dosis terapéuticas (4-7 µg/kg/min), y si siguiese bajo el gasto cardíaco, asociar dopamina a dosis terapéuticas (6-7 µg/kg/min). Si la presión arterial se normalizase, se puede iniciar la nitroglicerina por vía intravenosa a las dosis mencionadas.

Si el paciente estuviese en arritmia completa por fibrilación auricular rápida, se administrará digoxina por vía intravenosa, a dosis de digitalización rápida, si el paciente no estaba digitalizado previamente. Si existen dudas sobre la posibilidad de intoxicación digitalica es mejor no administrarla y utilizar otros métodos para disminuir la frecuencia cardíaca (amiodarona).

167.

Al administrar estos fármacos se pretende facilitar la eliminación de líquidos por vía renal y redistribuir el volumen circulatorio por vasodilatación. De esta forma disminuyen el volumen de líquidos circulante, la presión pulmonar, la precarga y el trabajo del miocardio.

**CAPÍTULO 63****168.**

La aparente mejoría en la saturación de O₂ y la frecuencia cardíaca se puede deber (aparte de a la administración de O₂), a la inmovilidad del paciente y a un leve efecto del tratamiento. La desaparición de las sibilancias, junto con la mayor obnubilación, debe hacernos pensar en un progresivo agravamiento del cuadro y una parada respiratoria, a pesar del tratamiento. En este caso es importante disponer de todo el material y fármacos necesarios para practicar una intubación traqueal y una ventilación mecánica al paciente.

**CAPÍTULO 64****169.**

No es una buena elección, pues la cura seca no oclusiva y el empleo de un antiséptico por vía tópica (atención a su citotoxicidad), pueden producir un retraso en la cicatrización, y ambas medidas no pueden evitar la infección de la úlcera en un paciente con incontinencia. Sí se considera adecuada la cura oclusiva húmeda, limpiando el lecho ulceral con suero fisiológico y la aplicación de un hidrocoloide, ya que este apósito nos aísla la lesión de los fluidos orgánicos. El uso de gasas cubriendo la pasta de hidrocoloide no constituye una buena pauta, ya que estas compresas absorberían el fluido formado por la pasta de hidrocoloide con el exudado de la lesión. La pasta y los gránulos sirven para potenciar la acción absorbente de los apósitos, por lo que deben administrarse siempre en combinación con éstos.

170.

No, ante la ausencia de signos clínicos de infección. El olor fétido, producido por la pectina, y la presencia de un fluido de consistencia parecida al pus con un epitelio proliferativo y ante la ausencia de fugas de exudado, podemos considerarlo normal en este tipo de apósitos. El mal olor en el medio familiar puede ser un inconveniente al quedar el paciente aislado de sus seres queridos encerrado en su habitación, con los negativos efectos psicológicos y de autoestima que esta situación conlleva, pudiéndose producir un incremento de la ansiedad del paciente creyendo percibir una patología más grave de la que en realidad presenta. Como alternativas podemos emplear un apósito de carbón activado o un alginato, ya que ambos pueden asociarse a la plata iónica en caso de infección o bien un hidrocoloide sin pectina. El aumento del diámetro de la úlcera es un proceso autolítico, en el que se eliminan los tejidos necróticos, incluso los que tenían apariencia de sanos, por lo que debemos

informar a los familiares de esta circunstancia antes de utilizarlos. Puede ducharse tranquilamente, pues el apósito es impermeable a los fluidos, y los factores que se deben valorar son, entre otros, la presencia de fugas de exudados, la fiebre y la fase en que se encuentre la lesión. Los cambios obedecerán a la cantidad de fluido presente en el lecho ulceral, oscilando la frecuencia como media entre 3 y 4 días, pudiéndose disminuirse la periodicidad de las curas a medida que evolucione favorablemente la úlcera; no se aconseja prolongarlos más de 7 días, aun con la úlcera limpia.

171......
Efectivamente, pudiéndose utilizar la presentación en forma de hidrogel en caso de úlcera necrótica o sequedad de la misma, circunstancia que no sucede en este paciente; asimismo, se podrá aplicar en forma de apósitos de alginato cálcico horizontal o vertical, si la úlcera es muy exudativa, o la presentación asociada a hidrocoloide. También es posible el uso de plata iónica asociada a cualquiera de estos apósitos (hidrocelulares con alginato, hidropoliméricos, hidrorreguladores), aunque siempre es preferible la versión no adhesiva, ya que esta presentación está recomendada para úlceras vasculares, estando diseñada exclusivamente, por tanto, para este fin.



CAPÍTULO 65

172......
En ocasiones, los pacientes incumplen con los tratamientos prescritos por creencias populares que son totalmente erróneas. La paciente afirma seguir correctamente la pauta (como lo suele afirmar un gran porcentaje de incumplidores, para ser bien considerados en la relación con el equipo sanitario), y la madre nos dice que ahora es su hija la que se inyecta la insulina y que está preocupada porque cree que la insulina con el tiempo le producirá ceguera. Todo ello hace sospechar un problema de incumplimiento, el cual precisaría de una valoración más específica para poder confirmar su causa. Una actuación sería informar acerca de la acción de la insulina en el organismo y los riesgos-beneficios que supone su administración, clarificando las pautas prescritas y programando visitas más frecuentes para valorar las intervenciones hechas.

173......
Se le explica brevemente para qué sirve cada pastilla; la «azul» es para la tensión, la «blanca» para bajar el azúcar, etc. Se debe repetir varias veces la información, pero de distinta forma, así como la comprobación de la asimilación; por tanto, el diálogo debe ser bidireccional y realizando preguntas abiertas, llamándola previamente por su nombre: Clotilde, ¿cómo debe tomar la medicación?, ¿en qué va a ayudar esta pastilla?, y también se puede utilizar un pastillero en el que estén todos los días de la semana y así repartir la medicación en ellos.

Test de autoevaluación

RESPUESTAS



CAPÍTULO 1

1: d

En una emulsión un líquido se dispersa en otro líquido, sin diluirse. Se utiliza para aplicación tópica.

2: c

Para facilitar la deglución, el paciente tomará una pequeña cantidad de líquido antes de ingerir el fármaco para humidificar la boca y orofaringe, y posteriormente tomará otra pequeña cantidad para ayudar a ingerirlo. Debe evitarse, salvo casos especiales, tomar grandes cantidades de líquido, que provocan sensación de plenitud y disminuyen el apetito. Cuando se administra una medicación sublingual es conveniente facilitar su absorción moviéndola debajo de la lengua.

3: a

Algunos fármacos se reconstituyen muy lentamente; para facilitar su dilución se pueden calentar los viales. En la zona deltoidea se debe administrar hasta 2 ml de solución, como máximo. La cara anterior del muslo se utiliza cuando se realiza una punción en el área del recto femoral y el paciente necesita estar acostado. La técnica «en Z» se utiliza para evitar el tatuaje que producen algunos fármacos. Tras la punción, masajear la zona es incorrecto porque facilita que se produzcan las manchas. Se presionará sin masajear.

4: e

Con dispositivos de polvo seco no es necesario homogeneizar el medicamento ni invertir el frasco. El paciente inhala directamente el fármaco desde que inicia la inspiración y deberá mantener la respiración, antes de espirar, durante unos 10 s. Para repetir la inhalación del fármaco, es conveniente espaciarla algunos minutos.

5: b

En la posición de Proetz el paciente se colocará en decúbito supino, con el cuello en hiperextensión sin ladear la cabeza. Se utiliza para instilar gotas en los senos etmoidales y esfenoidales. La posición de Parkinson es la adecuada para instilar gotas en los senos maxilares. El paciente se colocará en decúbito supino, con la cabeza en hiperextensión y ladeada hacia el lado del seno que se desee instilar; esto se facilita si el paciente tiene la cabeza por fuera de la cabecera de la cama.

6: b

La vía endotraqueal se utiliza durante la reanimación cardiopulmonar como alternativa cuando el paciente no tiene canalizada una vía venosa. La medicación debe administrarse diluida y en dosis tres veces superiores a las habituales.



CAPÍTULO 2

7: d

Todos los procesos de metabolismo van dirigidos a la obtención de compuestos más polares, y así conseguir su eliminación.

8: b

La presencia de alimentos disminuye la velocidad de absorción y la cantidad de fármaco que alcanza el plasma en la mayoría de los casos, también sucede con el tratamiento concomitante con otros fármacos.

9: c

Es la definición matemática del volumen de distribución.

10: d

Los fármacos no liposolubles penetran poco por las membranas, dificultando su distribución. El fármaco unido a proteínas no es activo farmacológicamente, sí el libre. Los fármacos ácidos se unen a la albúmina y los básicos a la glucoproteína. Es importante recordar las interacciones que pueden surgir cuando dos fármacos compiten por la albúmina, ya que se puede aumentar la fracción libre de uno de ellos y, por tanto, sus efectos adversos.

11: d

El metabolismo convierte a los fármacos en moléculas más hidrosolubles facilitando su eliminación. Los fármacos pueden perder su actividad farmacológica, o bien originarse metabolitos con la misma actividad u otra diferente o bien metabolitos tóxicos. La inmadurez metabólica tanto del feto como del recién nacido, así como la disminución de la dotación enzimática del hígado del anciano, hace aumentar su toxicidad.

12: d

Los fármacos polares son eliminados más rápidamente que los liposolubles. Los fármacos que se unen altamente a proteínas (98%) presentan un aclaramiento glomerular muy bajo. Si se acidifica la orina (ácido ascórbico), disminuye el pH urinario y aumenta la excreción de fármacos básicos, como la anfetamina. Por la leche materna se elimina poca cantidad de fármaco, pero es importante por la toxicidad que puede generar al lactante. Se eliminan fármacos de carácter básico.



CAPÍTULO 3

13: a

Para que un fármaco pueda ejercer su efecto y, por tanto, se considere eficaz, ha de unirse a una diana molecular (receptor, enzimas, canales iónicos, etc.); pero alta afinidad y especificidad no implica eficacia, ya que además debe poseer la capacidad de modificar el receptor e iniciar una acción. Una actividad intrínseca baja indica poca eficacia del complejo fármaco-receptor. Un índice terapéutico alto indica que las concentraciones terapéuticas y tóxicas están lo suficientemente separadas, disminuyendo el riesgo de efectos adversos.

14: e

Los ancianos ven disminuida su capacidad de metabolización. Con respecto a las razas, se ha observado que los orientales, por ejemplo, metabolizan el propranolol más rápidamente. Por otro lado, una patología hepática y/o renal también altera el metabolismo de los fármacos que se metabolizan a través de estos sistemas.

15: d

Todos estos niveles, al que se suma el sistémico, son puntos de acción de los fármacos.

16: d

El tratamiento de la úlcera péptica consiste en erradicar el microorganismo que la causa (*Helicobacter pylori*) y reducir la acidez; por ello se establece un tratamiento con antibióticos y antiácidos.

17: a

Es una forma de evaluar de forma cuantitativa los beneficios y riesgos relativos a la administración de un fármaco; se calcula mediante la relación «dosis que produce efectos tóxicos/dosis que produce efectos terapéuticos deseados».

18: d

Todas estas funciones, a las que se suma facilitar reacciones químicas, son propias de los receptores.



CAPÍTULO 4

19: d

La complejidad del denominado *sistema de utilización de los medicamentos*, que incluye los procesos de selección, prescripción, validación, dispensación, administración y seguimiento, es cada vez mayor, lo que conlleva un mayor riesgo de que se produzcan errores y de que éstos, a su vez, causen efectos adversos a los pacientes. En la actualidad se considera que para mejorar la seguridad terapéutica, no sólo es necesario desarrollar medicamentos seguros, sino también crear sistemas sanitarios de utilización a prueba de errores, provistos de las medidas y dispositivos de seguridad necesarios para reducir los errores en sus procesos o garantizar que, si éstos ocurren, no lleguen a tener consecuencias negativas para los pacientes.

20: e

Cualquier programa de farmacovigilancia debe tener los siguientes objetivos: a) Conseguir la detección temprana de los efectos adversos, especialmente de los más graves; b) describir nuevas reacciones adversas a medicamentos y evaluar su significación clínica; c) establecer la frecuencia real de las reacciones adversas; d) determinar los factores predisponentes a la aparición de las reacciones adversas; e) desarrollar programas de formación e información en materia de reacciones adversas dirigidos a todo el personal sanitario; f) adoptar medidas encaminadas al tratamiento eficaz y a la posible prevención de las reacciones adversas, y g) calcular la relación entre riesgo y beneficio.

21: c

La «tarjeta amarilla» es el formulario oficial de recogida de sospechas de reacciones adversas que todo profesional sanitario (médicos, farmacéuticos, enfermeros, etc.) está obligado a notificar, según se recoge en el artículo 7 del Real Decreto 711/2002, por el que se regula la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano.

22: c

Las hemorragias inducidas por la administración de anticoagulantes son reacciones adversas dependientes del fármaco y relacionadas con la dosis, por tanto, y en general, predecibles y evitables.

23: c

Las reacciones tipo A (augmented) corresponden a respuestas farmacológicas exageradas y, por lo tanto, predecibles del perfil de acciones del fármaco. En general se identifican antes de la comercialización del fármaco. Algunos ejemplos son la aparición de hemorragias en el tratamiento de anticoagulantes orales, la sequedad de boca asociada con la acción anticolinérgica de antidepresivos tricíclicos o la hipoglucemia de la insulina. Las reacciones tipo B, (bizarre, infrecuentes) son efectos inesperados, diferentes de las acciones conocidas del fármaco. A este grupo pertenecen las reacciones idiosincrásicas (p. ej., la hepatitis aguda por halotano).

24: c

Una adaptación del algoritmo de Karch y Lassagna es el método estandarizado adoptado oficialmente en España para evaluar la información recogida en las comunicaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. De acuerdo con los criterios establecidos, las reacciones adversas se clasificarán como: definidas, probables, posibles y condicionales.



CAPÍTULO 5

25: d

Una interacción farmacológica es la modificación del efecto de un fármaco causada por la administración conjunta de otro o más fármacos; esta modificación puede producir tanto un aumento como una disminución del efecto.

26: e

Si un fármaco presenta unión a proteínas plasmáticas, al administrarlo con otro que circula de forma libre, la distribución del primero no se verá afectada por no existir competencia por los puntos de unión a estas proteínas.

27: b

La actividad enzimática del citocromo P-450 y sus isoenzimas puede verse aumentada por la acción de un fármaco A, incrementando el metabolismo del fármaco B y disminuyendo su concentración plasmática y su efecto. Se dice que el fármaco A es un inductor enzimático.

28: d

En la potenciación, el efecto que producen los fármacos administrados es superior a la suma de los efectos individuales de cada uno de ellos.

29: e

Todas son correctas.

30: e

La presencia de alimentos puede aumentar, disminuir o no alterar la absorción de los fármacos, dependiendo del tipo de alimento y su influencia sobre el pH estomacal, así como de la naturaleza del fármaco, y no de su forma libre o unida a proteínas plasmáticas, siendo esto un factor que sí puede afectar al proceso de distribución.



CAPÍTULO 6

31: a.....

El sistema nervioso autónomo sigue un patrón elemental de dos neuronas tanto para el sistema nervioso simpático como para el sistema nervioso parasimpático. En el sistema nervioso simpático, la neurona preganglionar libera acetilcolina y la posganglionar noradrenalina.

32: d.....

La acetilcolina interacciona con los receptores muscarínicos y los receptores nicotínicos.

33: a.....

La pilocarpina es un agonista muscarínico de acción directa muy utilizado en colirio para el tratamiento del glaucoma, ya que la contracción del músculo ciliar y del músculo circular del iris favorecen el drenaje del humor acuoso reduciendo la presión intraocular.

34: e.....

Los colinomiméticos de acción directa están recomendados en esta alteración porque inducen la contracción del músculo detrusor de la vejiga, favoreciendo la micción.

35: b.....

El donepezilo es uno de los anticolinesterásicos junto a rivastigmina y galantamina utilizados en la enfermedad de Alzheimer, ya que potenciar la neurotransmisión colinérgica podría compensar el déficit colinérgico en el sistema nervioso central presente en esta enfermedad y mejorar el rendimiento de los pacientes.

36: e.....

Todos estos síntomas pueden aparecer cuando se administran estos fármacos con excesiva rapidez, por lo que se deben administrar lentamente por vía intravenosa y estar alerta ante la aparición de éstos.



CAPÍTULO 7

37: c.....

Ipratropio, por vía inhalatoria, actúa casi exclusivamente en las vías respiratorias produciendo una broncodilatación cuya intensidad depende del componente colinérgico de la broncoconstricción. Además, produce una reducción de las secreciones bronquiales.

38: e.....

El bloqueo de los receptores muscarínicos de las glándulas exocrinas inhiben sus secreciones al igual que a nivel gástrico inhibe la secreción ácida, por lo que la atropina puede producir sequedad de boca como efecto secundario, pero no sialorrea, lagrimeo, aumento de la secreción gástrica o sudoración.

39: b.....

La tropicamida, por su efecto midriático. Es una amina terciaria desarrollada para uso oftálmico en forma de colirio.

40: d.....

La d-tubocurarina es el bloqueador neuromuscular no despolarizante que produce con mayor intensidad hipotensión arterial como efecto adverso debido a que, además de bloquear los receptores nicotínicos de la placa neuromuscular, puede producir bloqueo de los receptores nicotínicos ganglionares y estimular la liberación de histamina. La hipotensión arterial es menos manifiesta con atracurio y mivacurio y prácticamente inapreciable con pancuronio y vecuronio.

41: e.....

La administración de suxametonio puede ocasionar mialgias postoperatorias, bradicardia, arritmia por liberación de K^+ (especialmente en pacientes quemados o con traumatismos) e hipertermia maligna en muy raras ocasiones, fundamentalmente cuando se asocia a halotano.

42: a.....

La apnea producida por bloqueadores despolarizantes se trata con respiración asistida, nunca con anticolinesterásicos, pues incluso podrían empeorar el cuadro, mientras que la producida por bloqueadores no despolarizantes revierte con la administración de anticolinesterásicos.



CAPÍTULO 8

43: a.....

Los estimulantes adrenérgicos están contraindicados en los estados hipertensivos.

44: c.....

El estímulo de receptores adrenérgicos α_1 de los vasos sanguíneos produce vasoconstricción.

45: b.....

La clonidina es un fármaco estimulante adrenérgico preferentemente α_2 .

46: c.....

L-Dopa es un estimulante adrenérgico de acción indirecta que incrementa la tasa de catecolaminas en la hendidura sináptica aumentando la síntesis de catecolaminas, ya que es un precursor de la dopamina.

47: d.....

Los estimulantes adrenérgicos indirectos no bloquean receptores, sino que los estimulan al incrementar la tasa de catecolaminas en la sinapsis por uno o varios de los mecanismos indicados en las demás respuestas de esta pregunta.

48: e.....

La anfetamina y sus derivados son estimulantes adrenérgicos de acción mixta cuyo mecanismo de acción incluye efecto agonista α y β , e incremento de la tasa de catecolaminas en la sinapsis por aumentar la liberación de noradrenalina e inhibir su recaptación, pero además estimulan directamente los receptores noradrenérgicos y dopaminérgicos. Producen un estímulo generalizado del sistema nervioso central y tienen efecto anorexígeno. Además, pueden producir toxicomanía.



CAPÍTULO 9

49: b.....

Prazosina es un bloqueador α_1 selectivo, mientras que fenoxibenzamina, fentolamina y ergotamina son bloqueadores α no selectivos, y yohimbina un bloqueador α_2 selectivo.

50: d.....

Tamsulosina es un bloqueador α_1 selectivo que se utiliza para el tratamiento de manifestaciones funcionales en la hipertrofia benigna de próstata, presenta cierta selectividad por la vejiga y causa menos hipotensión que otros bloqueadores α_1 selectivos.

51: c.....

El timolol es un bloqueador β utilizado por vía tópica para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto, ya que produce una reducción de la producción de humor acuoso y la facilitación de su drenaje.

52: a.....

Puesto que el estímulo β_2 a nivel de la fibra muscular lisa bronquial produce broncodilatación, su bloqueo con antagonistas selectivos está contraindicado en enfermos asmáticos al producir broncoconstricción.

53: e.....

Todos estos síntomas pueden aparecer tras la administración de un bloqueador β además de bradicardia, broncoespasmo, frialdad en las extremidades, depresión, fatiga o cansancio y reacciones alérgicas e inmunitarias.

54: b

La α -metildopa es un bloqueador adrenérgico indirecto formador de falsos neurotransmisores que se puede utilizar como antihipertensivo en embarazadas, no es metabolizada por la monoaminooxidasa neuronal acumulándose y desplazando de los sitios de almacenamiento a la noradrenalina, que sí es metabolizada por esta enzima. Además, presenta efecto agonista α_2 -adrenérgico, de manera que inhibe la liberación de catecolaminas en terminaciones nerviosas adrenérgicas.



CAPÍTULO 10

55: c

A partir de la L-histidina por la acción de la enzima L-histidina descarboxilasa.

56: c

Los receptores H_2 de la histamina se localizan, entre otros, en las membranas de las células parietales de la mucosa gástrica.

57: a

El mecanismo de acción de los antihistamínicos H_1 consiste en inhibir de forma competitiva y reversible la acción de la histamina sobre sus receptores específicos.

58: c

Se utilizan en la cinetosis o mareo de los viajes, principalmente la difenhidramina y la prometazina.

59: e

El tropisetron está indicado en la prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia.

60: d

La loratadina es el antihistamínico de segunda generación, el resto de los citados son de primera generación.



CAPÍTULO 11

61: d

Los anestésicos locales lidocaína, dibucaína, mepivacaína y bupivacaína pertenecen al grupo amina.

62: e

La mepivacaína es un anestésico local que puede ser utilizado en la anestesia epidural, anestesia local en infiltración de heridas, anestesia dental y bloqueo nerviosos periférico.

63: c

La anestesia local presenta como ventajas, entre otras, que su acción es reversible, produce pérdida de sensibilidad de una parte del cuerpo, sin llegar a perder la conciencia, y su administración va seguida de la recuperación completa del nervio. En la anestesia local se utilizan anestésicos locales que previenen o alivian el dolor al interrumpir la conducción nerviosa. Los anestésicos locales se clasifican en dos grupos (éster y amida) atendiendo a su estructura química.

64: e

Con la asociación del vasoconstrictor al anestésico local se disminuye la velocidad de absorción vascular y se disminuye el riesgo de hemorragias. Esta asociación está contraindicada en las partes acras, dedos, manos y pies. La asociación de bicarbonato 1 Molar se realiza para aumentar el pH del anestésico local y así favorecer la velocidad de difusión y, por tanto, se obtiene un rápido comienzo de la anestesia.

65: d

De todos los efectos adversos que producen los anestésicos locales tenemos: inquietud, crisis convulsivas, hipotensión arterial, parada cardiorrespiratoria, taquicardia, disminución de las contracciones del útero, lesiones nerviosas localizadas a nivel tisular, temblores, perturbaciones auditivas y visuales. A nivel digestivo producen una disminución del tono basal y frecuencia de las contracciones intestinales.

66: a

La anestesia epidural es la inyección en el espacio epidural. Se puede efectuar en el hiato sacro, región lumbar, torácica o cervical de la columna, permitiendo la infusión continua o administración repetida del anestésico. Puede producir depresión respiratoria en el feto cuando se emplea durante el parto. Es frecuente la aparición de retención urinaria tras su realización y los fármacos más utilizados son bupivacaína, etidocaína, lidocaína y clorprocaína.



CAPÍTULO 12

67: d

El isoflurano es un anestésico que se presenta en forma de líquido volátil halogenado. El dietil-éter es un líquido volátil pero no halogenado. En cuanto al etileno y el óxido nitroso, ambos son gases anestésicos. El etiomidato es un anestésico intravenoso.

68: b

Tos, aumento de secreciones, náuseas y vómitos, hipertermia maligna y arritmias son algunos de los efectos adversos que pueden darse con el uso de los anestésicos inhalados.

69: d

El óxido nitroso prácticamente no se metaboliza, y se elimina fundamentalmente por el pulmón. Es un anestésico débil, pero con buen efecto analgésico, sin efecto relajante muscular. Puede aumentar los espacios respiratorios preexistentes y producir hipoxemia en el período posquirúrgico temprano.

70: d

La ketamina es un fármaco muy hidrosoluble, por lo que permite su uso tanto por vía intramuscular como intravenosa.

71: a

El etiomidato es uno de los anestésicos que menos efectos cardiovasculares provoca y su uso se recomienda en pacientes con inestabilidad hemodinámica. Durante la administración de cualquier anestésico, el personal de enfermería tiene la obligación de mantener y/o vigilar que la vía respiratoria esté permeable, así como aconsejar a un paciente que se someta a una anestesia general ambulatoria que vaya acompañado y que no realice actividades que requieran especial control. En la composición del propofol se incluye huevo, aceite de soja y glicerol, por lo que no se administrará en caso de alergia a alguno de estos componentes.

72: e

El tiopental sódico suele prepararse en una solución al 2-2,5% con agua estéril para inyección, cloruro sódico al 0,9% o glucosa al 5%. El motivo de usar sólo esta concentración se debe a que concentraciones inferiores al 2% provocan hemólisis, y a concentraciones superiores al 2,5% con cualquier diluyente resultan muy dolorosas y suponen un riesgo elevado de provocar necrosis en el caso de extravasación (pH muy alto). Es una solución muy inestable, por lo que se utilizará inmediatamente y se desechará a las 24 h. Como en cualquier anestésico, la vía respiratoria se mantendrá siempre permeable.



CAPÍTULO 13

73: c

El aumento de la dosis con el paso del tiempo indica tolerancia. El uso del fármaco con otros fines indica adicción.

74: a

Hay una gran variabilidad en la respuesta individual a los opioides. El dolor neurogénico es de difícil control con opioides. La depresión respiratoria con morfina es menos frecuente con el uso de la vía oral que con el empleo de la parenteral.

75: e

En la depresión respiratoria se administra por vía parenteral y el comienzo de efecto es muy rápido.

76: d

No se utiliza por su rápido desarrollo de tolerancia. Los demás fármacos pueden emplearse, aunque el tramadol se limita al dolor de intensidad moderada.

77: d

La individualización de la dosis se hará en una pauta escalonada ascendente. Las pautas a dosificación a demanda se desaconsejan. La tolerancia al efecto analgésico obliga a incrementar las dosis. No se desarrolla tolerancia al estreñimiento.

78: e

La pentazocina y la buprenorfina tienen umbral analgésico porque no son agonistas puros de los receptores opiáceos.



CAPÍTULO 14

79: c

Los inhibidores selectivos de la COX-2 se caracterizan por presentar un perfil farmacotóxico menor que los inhibidores de la COX-1/COX-2, especialmente en lo que se refiere a las alteraciones gastrointestinales, renales y de la agregación plaquetaria. Además, y dado que la COX-2 es una enzima inducible presente en los tejidos inflamados, su inhibición sería la responsable de sus acciones analgésicas y antiinflamatorias, así como antipirética, ya que se ha observado que también se encuentra expresada de forma constitutiva en el cerebro, lo que sugiere un mecanismo central de la acción antitérmica. Pertenecen a este grupo de fármacos: celecoxib, parecoxib, valdecoxib y etoricoxib.

80: e

Todas las afirmaciones anteriores son características propias de los AINE. La inhibición de eicosanoides justifica sus acciones analgésicas, antiinflamatorias, antitérmicas y antiagregantes plaquetarias, si bien cada fármaco no presenta el mismo grado de inhibición, lo que justifica que en muchos casos predomine una acción sobre otra, y que en otros no esté presente una acción determinada. Entre sus contraindicaciones se encuentra hipersensibilidad al principio activo, hemorragia gastrointestinal activa y enfermedad ulcerosa. Sus acciones farmacológicas justifican su uso en procesos dolorosos: dolor agudo articular, músculo-esquelético, cefaleas, dismenorreas, dolor visceral, postoperatorio, postraumático, dolor crónico y de tipo oncológico (junto a opiáceos para ejercer un efecto sinérgico y reducir la dosis del opiáceo).

81: a

En general el uso de AINE está desaconsejado durante el embarazo por riesgo de producir malformaciones fetales en los dos primeros trimestres, así como relajación uterina, cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar en el neonato en el tercer trimestre. De todos los fármacos citados, paracetamol (categoría B según la FDA), parece ser el fármaco analgésico de elección porque actúa predominantemente a nivel central (riesgo mínimo sobre el útero) y aunque atraviesa la barrera placentaria, no se han descrito malformaciones en humanos. Una alternativa al paracetamol es el ibuprofeno (categoría B/D). Los salicilatos como el AAS (categoría D) pueden alterar la función plaquetaria y producir hemorragias en la madre y el feto, así como reducir el peso promedio al nacer. La indometacina (categoría C/D) no se recomienda en ningún caso por el riesgo de cierre del ductus arterioso y los inhibidores selectivos de la COX-2 como celecoxib (categoría C) se han visto asociados a óbito fetal. El ketorolaco está considerado dentro de la categoría C. De cualquier manera, se recomienda administrar AINE a baja dosis, tratamientos cortos o de forma ocasional, evitándolos durante el tercer trimestre y a término, así como utilizar preferiblemente AINE de semivida más corta para minimizar su acumulación en el feto.

82: b

Las alteraciones y lesiones gastrointestinales, junto a las renales y reacciones de hipersensibilidad, son los efectos adversos más frecuentes en el uso de AINE. La hepatotoxicidad es otro de los efectos adversos probables (depende del fármaco utilizado, la dosis y la duración del tratamiento), así como ciertas reacciones cutáneas (erupciones fijas, eritemas, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson, fotodermatitis y necrólisis dérmica).

83: b

Los AINE pueden incrementar la nefrotoxicidad de los antibióticos aminoglucósidos, por lo que se hace necesario controlar la creatinina sérica y el aclaramiento urinario.

84: e

Los AINE son útiles en procesos inflamatorios agudos y crónicos; sin embargo, hay que destacar que los efectos suelen observarse a las 2 semanas de iniciado el tratamiento con máxima efectividad a las 2-4 semanas.



CAPÍTULO 15

85: b.....

La aldosterona es un *mineralcorticoide* y en el tratamiento de la artritis reumatoide se utilizan *glucocorticoides*.

86: d.....

La aparición de infecciones y el incrementar la gravedad de las ya presentes es una de las complicaciones de la anakinra y el infliximab.

87: a.....

La neumonitis es la reacción adversa más grave del metotrexato.

88: c.....

Las sales de oro se utilizan en formas hidrosolubles (aurotiomalato sódico) y liposolubles (auranofina). Son fármacos de primera línea, no poseen acción antiinflamatoria y analgésica directa, atraviesan la placenta y su reacción adversa más frecuente por vía oral es la diarrea.

89: e.....

Las retinopatías son una de las reacciones adversas de los antipalúdicos, que también se utilizan para el tratamiento de la artritis reumatoide.

90: c.....

La anakinra es una forma recombinante, de los receptores de la IL-1.



CAPÍTULO 16

91: b

La fenitoína es el fármaco de elección en el estado epiléptico, por la posibilidad de administración venosa y por no potenciar la depresión del sistema nervioso central inducida por fármacos que se utilizan en estadios previos del estado epiléptico (benzodiazepinas).

92: d.....

La vigabatrina no se metaboliza a nivel del sistema microsomial hepático y se une poco a proteínas plasmáticas, por lo que sus interacciones farmacocinéticas son muy raras.

93: a.....

La carbamacepina produce afectación neurológica de tipo cerebeloso.

94: d.....

La administración de ácido valproico se relaciona con defectos del tubo neural en recién nacido, por este motivo es necesario suplementar con ácido fólico de forma temprana (etapa periconcepcional) y durante todo el embarazo.

95: c.....

Las determinaciones deben realizarse cuando el paciente lleve más de 1 mes de tratamiento, ya que aunque el valproato, la primidona, la carbamacepina y la fenitoína, a concentraciones bajas alcanzan el nivel estable antes de 1 semana, es conveniente esperar 1 mes para observar los efectos diferidos del valproato, para que se alcance el nivel estable de fenobarbital derivado de la primidona, para que se establezca la autoinducción de la carbamacepina y porque no sabemos si la fenitoína va a tener una semivida corta o larga.

96: c.....

La medición de las concentraciones plasmáticas de ácido valproico debe hacerse siempre a la misma hora del día porque tiene un ritmo circadiano endógeno.



CAPÍTULO 17

- 97: a**.....
Las neuronas colinérgicas del estriado posiblemente influyan sobre el llamado circuito tremorogénico. La disminución de la actividad colinérgica produciría un aumento de la actividad inhibitoria GABA sobre el circuito, y en consecuencia disminución del temblor.
- 98: c**.....
La carbidopa junto a la benserazida bloquean la acción de la enzima l-aminoácido aromático decarboxilasa, enzima que degrada a la levodopa, impidiendo que ésta llegue en una concentración suficiente al sistema nervioso central.
- 99: d**.....
Se debe evitar el uso de selegilina, fármaco inhibidor de la enzima monoaminooxidasa B con imipramina y otros antidepresivos, ya que se potenciaría los efectos de éstos (posibilidad de aparición de efectos adversos graves de tipo cardiovascular).
- 100: e**.....
La acinesia y la disartria se pueden beneficiar de medidas rehabilitadoras como fisioterapia y logopedia. Es importante conseguir el mayor grado de autosuficiencia del paciente.
- 101: a**.....
La dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no es útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Se utiliza la levodopa que sí atraviesa dicha barrera.
- 102: e**.....
La levodopa puede producir arritmias, hipotensión y a su vez interactuar con fármacos que favorezcan la elevación de la presión arterial y el trabajo cardíaco.



CAPÍTULO 18

- 103: e**.....
Actúan uniéndose a los receptores específicos benzodiazepínicos que están acoplados a un complejo macromolecular formado por el receptor GABA_A y el canal del cloro, produciendo una modulación alostérica que facilita la interacción del ácido gamma-aminobutírico (GABA) con su lugar específico de unión, potenciándose así la inhibición de la neurotransmisión inducida por el GABA.
- 104: b**.....
La buspirona ejerce su acción ansiolítica por actuar como agonista parcial de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} (a nivel presináptico son autorreceptores inhibitorios que reducen la actividad serotoninérgica).
- 105: c**.....
El flumazenilo es un antagonista competitivo de las benzodiazepinas y se administra por vía intravenosa para invertir los efectos depresores de las benzodiazepinas en el postoperatorio y en personas intoxicadas.
- 106: d**.....
Cuando se administran las benzodiazepinas durante un período prolongado pueden aparecer, con las dosis terapéuticas usuales, dependencia psicológica y física, la cual se manifiesta en forma de síndrome de abstinencia (ansiedad e insomnio de rebote, acompañado de temblor, palpitaciones, espasmos musculares, mareos, cambios en la percepción), que aparece tras la supresión del fármaco. Este síndrome es tanto más intenso cuanto mayor haya sido la dosis y el tiempo de administración.
- 107: c**.....
Algunos fármacos antidepresivos, como la imipramina (antidepresivo tricíclico) o los inhibidores de la recaptación de la serotonina (escitalopram, sertralina), son el tratamiento de elección en este tipo de trastornos, si bien se utilizan dosis superiores a las necesarias en los trastornos depresivos y se necesitan de 1 a 3 meses en observar efecto terapéutico. Algunas benzodiazepinas, como el alprazolam, pueden administrarse a dosis más altas que las ansiolíticas en el tratamiento de los ataques de pánico, y aunque actúa en 1-2 días, no se recomienda su uso sistemático en estos casos, ya que suele producir ansiedad de rebote entre las dosis y puede ser difícil interrumpir el tratamiento (aumenta el riesgo de adicción y síndrome de retirada).

108: a

El propranolol, un antagonista β -adrenérgico, se usa para tratar algunas formas de ansiedad, sobre todo cuando los síntomas físicos son importantes, como es el caso del «pánico de escena» (ansiedad antes de hablar o actuar en público). Bloquea las manifestaciones somáticas adrenérgicas de la ansiedad (palpitaciones, temblor, sudoración), encontrándose que 10-40 mg de propranolol 1 h antes de una actuación reduce de forma significativa la sintomatología somática y los temores derivados de ésta.



CAPÍTULO 19

109: a

Las benzodiacepinas, por su efecto miorelajante.

110: c

La reacción paradójica producida por los hipnóticos se caracteriza por excitación, ansiedad, además de por otros síntomas.

111: a

La retirada brusca de benzodiacepinas conlleva el riesgo de un síndrome de abstinencia, razón por la que se recomienda una retirada progresiva.

112: e

El uso de hipnóticos requiere precauciones en todas estas situaciones clínicas.

113: a

El uso habitual de hipnóticos en pacientes ancianos puede favorecer el desarrollo de cuadros confusionales, razón por la que hay que controlar el nivel de conciencia.

114: a

La vía habitual de administración de los hipnóticos es la oral.



CAPÍTULO 20

115: b

La fluoxetina no tiene prácticamente acción sobre receptores muscarínicos, por lo que presenta menos efectos anticolinérgicos (como sequedad de boca) que los antidepresivos clásicos. Todo lo demás es correcto.

116: d

Existe riesgo de comportamiento suicida en pacientes menores de 18 años con depresión tratados con venlafaxina, así como con los ISRS y la mirtazapina.

117: c

La actividad antidepresiva de la reboxetina se debe a inhibición selectiva de la recaptación de noradrenalina, presentando débil efecto sobre la recaptación de serotonina sin afectar la de dopamina.

118: e

El diazepam es un ansiolítico benzodiacepínico que se utiliza en el tratamiento de la ansiedad, insomnio, espasmo muscular, algunos tipos de epilepsia, así como en el alcoholismo crónico y en premedicación antes de una intervención.

119: c

La trazodona puede producir entre sus reacciones adversas erecciones persistentes y dolorosas. En este caso, el paciente debe ponerse en contacto con su médico para suspender el tratamiento lo antes posible.

120: d

El síndrome neuroléptico maligno es una respuesta idiosincrásica a los neurolépticos, que se presenta normalmente después de periodos prolongados de tratamiento o de un aumento de las dosis y se desarrolla durante un período de días o semanas. Clínicamente es similar al síndrome serotoninérgico (alteraciones de la conciencia y neuromusculares, disfunción autonómica, agitación, hipertemia, convulsiones y rigidez muscular), pero no se puede confundir con él.



CAPÍTULO 21

121: e.....

El síndrome de Stevens-Johnson es una reacción adversa a la lamotrigina. Su incidencia es mínima, pero potencialmente letal, ante la cual se debe suspender la administración del fármaco.

122: e.....

Las sales de litio parecen ejercer una acción antitiroidea, que puede llegar a requerir suplemento tiroideo. Existe también un potencial riesgo nefrotóxico, que se minimiza administrando el fármaco en una toma única diaria y ajustando mucho las dosis del medicamento.

123: c.....

Las concentraciones de litio oscilan con gran facilidad, y ligeras elevaciones de éstas pueden ser tóxicas. También se pueden medir las concentraciones plasmáticas de otros eutimizantes, como el ácido valproico, pero éstas son mucho más estables y su elevación no conlleva riesgos que requieran una especial vigilancia.

124: d.....

La diarrea conlleva una pérdida de líquidos, con disminución de las concentraciones plasmáticas de sodio y secundariamente un aumento en la reabsorción de litio a nivel renal.

125: e.....

La carbamacepina puede ocasionar, incluso a concentraciones plasmáticas no tóxicas, cualquiera de estos efectos secundarios. La toxicidad grave se produce en muy pocas ocasiones, pero puede ocurrir.

126: c.....

Con frecuencia los pacientes no tienen conciencia de enfermedad y no toman la medicación pautaada; además, se deberá insistir en la inconveniencia de suspender el tratamiento dado el alto índice de recaídas cuando esto ocurre.



CAPÍTULO 22

127: a.....

Los efectos secundarios de tipo anticolinérgico incluyen, entre otros, la retención de orina, razón por la que deben evitarse en este tipo de pacientes, ya que podrían acentuar el problema.

128: d.....

Los síntomas extrapiramidales son efectos secundarios frecuentes de los antipsicóticos clásicos incisivos y también de la risperidona a dosis altas (más de 6 mg/día).

129: e.....

La vía de administración más común de los antipsicóticos es la oral y la vía intramuscular está indicada en casos de urgencias para conseguir una sedación rápida y en los tratamientos con antipsicóticos de absorción lenta.

130: e.....

Los antipsicóticos están indicados en todos estos casos.

131: d.....

La clozapina por el riesgo de producir agranulocitosis.

132: e.....

El incumplimiento terapéutico es la principal causa de recaídas en la esquizofrenia, lo cual conlleva un aumento de los ingresos hospitalarios, de las preocupaciones familiares y un empeoramiento en la calidad de vida del paciente.



CAPÍTULO 23

133: d.....

La cocaína es muy adictiva cuando se esnifa.

134: b.....

Las benzodiazepinas (diazepam, lorazepam) se utilizan con frecuencia en las desintoxicaciones ambulatorias.

135: a.....

La metadona es un tratamiento de elección para la dependencia de la heroína, 1 mg de heroína se trata con 2,5 mg de metadona.

136: d.....

El *delirium tremens* aparece en el síndrome de abstinencia de alcohol, se puede tratar principalmente con diazepam y con tiamina.

137: e.....

La intoxicación aguda con benzodiazepinas se trata con flumazenilo.

138: e.....

En general, el cuadro de intoxicación aguda no precisa tratamiento farmacológico. En las reacciones agudas de pánico o ansiedad se pueden utilizar benzodiazepinas o clordiazepóxido. En una psicosis tóxica se administran neurolepticos.



CAPÍTULO 24

139: d.....

La digital disminuye la frecuencia cardíaca. Una frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos por minuto en adultos es criterio para no administrar la digital y avisar al médico.

140: e.....

La intoxicación por digitálicos puede ser crónica o aguda. En la aguda, la aparición de sintomatología es abrupta, provoca graves síntomas gastrointestinales. La clínica de intoxicación aguda aparece de minutos a horas tras la ingesta de cantidades tóxicas del fármaco. Los primeros síntomas son gastrointestinales: anorexia seguida de náuseas, vómitos y dolor abdominal. Son frecuentes también los trastornos neuropsiquiátricos, con confusión, desorientación, sueño, cefaleas, alucinaciones y raramente convulsiones. Dentro de las alteraciones visuales se puede producir ambliopía, fotofobia, escotomas y alteraciones del color (halos amarillos alrededor de las luces). Más graves son las complicaciones cardíacas que se pueden producir, especialmente las arritmias.

141: e.....

Las sales de calcio aumentan la incorporación de digoxina al miocardio potenciando su toxicidad. No se debe administrar sales de calcio por vía intravenosa en pacientes tratados con digital. Las sales de potasio desplazan a la digoxina de los receptores cardíacos; por tanto, la hipopotasemia agrava la toxicidad de la digital y la administración de potasio la previene. Hay que vigilar la potasemia, ya que un incremento de ésta por encima de 5 mEq/l aumenta el grado de bloqueo auriculoventricular de la digoxina y puede producir paro cardíaco. Las sales de magnesio también previenen la toxicidad de la digital.

142: a.....

El riesgo de toxicidad aumenta con la concentración plasmática, por lo que debe monitorizarse en sangre de forma periódica (digoxinemia).

143: b.....

Administración de digoxina según un sistema de posología planificado para producir y después mantener concentraciones terapéuticas óptimas de los glucósidos cardíacos.

144: b.....

La digoxina se administra en inyección intravenosa directa, diluyendo en cuatro veces su volumen con suero fisiológico (CINa 0,9%) o glucosado al 5%, y administrando en 5 min.



CAPÍTULO 25

145: c.....

Según la clasificación más usada de antiarrítmicos, que los agrupa por su mecanismo de acción y efectos electrofisiológicos, nos encontramos con cuatro clases de antiarrítmicos. Todos los fármacos mencionados pertenecen a la clase I y bloquean el canal específico del sodio dependiente del voltaje. La amiodarona pertenece a la clase III, con mecanismo de acción y efectos electrofisiológicos diferentes a los del grupo anterior.

146: b.....

Dentro de las reacciones adversas de la procainamida nos encontramos que a dosis altas, casi el 80% de los pacientes desarrolla al cabo de 6 meses de tratamiento anticuerpos antinucleares y un 20% desarrolla un síndrome similar al lupus eritematoso que cursa con fiebre, artralgias, eritema, hepatomegalia y dolor pleurítico.

147: d.....

Todos son antiarrítmicos, excepto la fentolamina, que es un bloqueador α utilizado en crisis hipertensivas del feocromocitoma.

148: a.....

La lidocaína es el tratamiento de elección en esta enfermedad en pacientes sintomáticos y con afectación cardíaca es situaciones de riesgo y de utilización en el ámbito hospitalario.

149: c.....

En esta patología se utiliza preferentemente todas las respuestas excepto la atropina, que se utiliza en el tratamiento de las bradicardias.

150: b.....

De todas las reacciones adversas de la amiodarona, estas cuatro son las más importantes, y se debe realizar su control, monitorización y seguimiento por si ocurrieran.



CAPÍTULO 26

151: d.....

Los nitratos son eficaces antianginosos. Producen vasodilatación coronaria significativa, pero su principal efecto beneficioso deriva de la disminución de la precarga y la reducción del trabajo cardíaco que ésta conlleva.

152: c.....

Los efectos adversos habituales de los nitratos son taquicardia refleja (a menudo como respuesta al descenso de la presión arterial debido a la vasodilatación), náuseas y cefaleas.

153: e.....

La nitroglicerina se puede presentar en comprimidos sublinguales o de acción retardada, vaporizador de administración sublingual, ampollas y parches de liberación retardada. Su elección depende de las características de la angina y de las preferencias del paciente.

154: e.....

Para la administración intravenosa de nitroglicerina se diluyen 50 mg en 250-500 ml de suero glucosado al 5% (concentración final: 1-2 mg/ml) en cristal. Administrar a la velocidad de 5-10 $\mu\text{g}/\text{min}$ (se recomiendan bombas de infusión). Proteger de la luz. La nitroglicerina se adsorbe al plástico (PVC) detectándose pérdida del medicamento de un 40-80%, por lo que se deben emplear soluciones intravenosas de vidrio.

155: d.....
 Los bloqueadores β son fármacos inotrópicos negativos que no pueden usarse en bradicardia. Su acción antianginosa es consecuencia de este efecto de inotropismo, por lo que no son útiles en la angina de origen vasoespástico (Prinzmetal). Un efecto secundario es broncoconstricción, por lo que están contraindicados en pacientes con broncoespasmo.

156: b.....
 La angina de esfuerzo aparece al realizar un esfuerzo físico, con el frío o con emociones fuertes, no dura más de 20 min, desaparece con el reposo o tras la administración de nitratos vía sublingual, que es el tratamiento de elección en estas crisis. La causa en el 90% de los casos es el estrechamiento o la obstrucción de las arterias coronarias (aterosclerosis).



CAPÍTULO 27

157: b.....
 No se trata de un efecto adverso grave, pero resulta muy molesto. No se conoce su mecanismo. Una alternativa cuando esto ocurre es la utilización de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II).

158: c.....
 Los individuos con una presión arterial sistólica de entre 120 y 139 mmHg y/o una diastólica de entre 80 y 89 mmHg deben considerarse prehipertensos y requerir modificaciones del estilo de vida para prevenir la enfermedad cardiovascular.

159: c.....
 Un estilo de vida saludable es un factor crítico para la prevención de la HTA e indispensable como parte del tratamiento del paciente hipertenso. Parece ser que la ingesta elevada de potasio (verduras, frutas y vegetales en general) mejora o previene la HTA junto con el resto de hábitos citados.

160: a.....
 Los IECA están contraindicados en el embarazo por su acción teratogénica, propiedad que comparten con los ARA-II.

161: e.....
 Los diuréticos tiazídicos aumentan la eliminación urinaria de Cl^- y Na^+ , así como de K^+ . Cuando el descenso del potasio es muy significativo se pueden producir alteraciones del ritmo cardíaco y agravamiento de la toxicidad de la digoxina. También aumentan el colesterol. Precaución en diabetes y gota.

162: b.....
 El minoxidilo es un potente vasodilatador con acción selectiva sobre el territorio arterial. Se utiliza en el tratamiento de la alopecia androgénica y se cree que su efecto puede deberse además a una acción directa sobre el folículo y los queratinocitos.



CAPÍTULO 28

163: e.....
 En la rama ascendente del asa de Henle donde inhibe el cotransporte $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ en la membrana luminal de este segmento.

164: b.....
 Destaca la hipopotasemia, que es más frecuente cuando se utilizan dosis altas y mantenidas y predispone a que se produzcan diferentes factores.

165: c.....
 En el tratamiento de la hipertensión arterial se pueden utilizar solas o combinadas con otros antihipertensivos.

166: a.....
 De techo alto de máxima eficacia también denominados diurético de asa.

167: c.....
 Aumenta el riesgo de arritmias y de toxicidad digitalica.

168: a.....
 Se origina una disminución del efecto antihipertensivo, hecho que debe advertirse a los pacientes.



CAPÍTULO 29

169: c.....

Obviamente, la fluidoterapia no está exenta de efectos adversos (locales o generalizados) en un porcentaje no inferior al 40%. Estos efectos pueden estar relacionados con la vía (tromboflebitis), con el fármaco (rápida administración, etc.) o con el paciente.

170: e.....

El volumen de agua intracelular es aproximadamente de unos 30 l, lo que se corresponde a un 40% del peso corporal.

171: a.....

Un litro de suero fisiológico (NaCl 0,9%) contiene 134 mEq de Na⁺ y 134 mEq de Cl⁻. Existen comercializadas ampollas de 10 ml de NaCl 20% que contienen 34,2 mEq de Na⁺ y 34,2 mEq de Cl⁻.

172: e.....

Todas son importantes. Aunque ni el agua corporal total ni la dotación de sodio pueden ser valorados en la clínica, existe una valoración indirecta realizada a partir de datos clínicos, como presencia de edema y aumento de peso; turgencia de la piel; hidratación de las mucosas, ingurgitación yugular y otras manifestaciones de insuficiencia cardíaca congestiva, así como la presión venosa central (si estuviese monitorizada) y el estudio iónico de la sangre.

173: c.....

A través de una vía periférica, la velocidad de reposición del potasio no debe superar los 20 mEq/l. Si la hipopotasemia fuese muy grave, debe realizarse monitorización cardíaca y aumentar la administración de potasio, sin sobrepasar los 40 mEq/l por vía central.

174: e.....

La osmolaridad plasmática es de 290 mOsm/l ± 10 mOsm/l.



CAPÍTULO 30

175: d.....

El bromuro de ipratropio, ya que es un anticolinérgico que no tiene entre sus efectos adversos la aparición de temblor.

176: d.....

Todos los fármacos simpaticomiméticos, entre los que se incluye dobutamina, antidepresivos tricíclicos como amitriptilina e IMAO pueden aumentar el riesgo de toxicidad cardiovascular cuando se administran conjuntamente con broncodilatadores adrenérgicos; por ello no se recomienda su uso simultáneo, y en caso de hacerse, es necesario extremar las precauciones.

177: c.....

El estreñimiento es el efecto adverso de aparición más frecuente durante un tratamiento con codeína.

178: c.....

Un enfermo con EPOC, especialmente si está agudizada, suele presentar un incremento de las secreciones bronquiales y un aumento de su viscosidad. Por este motivo, una tos irritativa no debe tratarse con un antitusígeno como codeína, ante la posibilidad de que se produzca una retención de las secreciones y un agravamiento de la afectación respiratoria ya presente (aumentaría el grado de obstrucción). Probablemente, esta tos, aunque sea «aparentemente irritativa», mejorará con corticoides, mucorreguladores (recuérdese que una mucosidad viscosa y adhesiva no puede ser movilizada por el movimiento ciliar o incluso la propia tos, quizás «agotada» del paciente y que actuando como cuerpo extraño intrabronquial, induzca la aparición de una tos «supuestamente irritativa») y/o broncodilatadores.

179: c.....

Los esteroides por vía oral o parenteral sólo son necesarios en las crisis graves y en los estados de mal asmático. En estos casos, los fármacos más utilizados son la prednisona, la prednisolona o la betametasona. La mayor utilización de corticoides se hace por vía inhalatoria, debido a sus mejores efectos farmacológicos y la limitada incidencia de efectos adversos.

180: b

Los efectos colaterales que aparecen con la corticoterapia inhalatoria son escasos. En general ocurren a dosis altas y por efecto inmunosupresor local, y pueden aparecer candidiasis orofaríngea, disfonía y, muy ocasionalmente, infecciones graves a otros agentes infecciosos. Esto puede minimizarse con la utilización de cámaras espaciadoras y con enjuagues bucales tras la inhalación.



CAPÍTULO 31

181: d

El misoprostol es un análogo de la prostaglandina E₁ útil en la prevención de la gastroenteropatía por AINE en pacientes en situación de riesgo por su capacidad inductora de secreción de mucosidad por parte de las células mucoides presentes en el epitelio gástrico. Clasificado como X por su riesgo gestacional (capacidad inductora de contracciones, hemorragia y teratógena, especialmente durante el primer trimestre del embarazo).

182: e

Todos los AINE, en mayor o menor grado, son potencialmente gastrotóxicos. Su capacidad lesiva de la mucosa se basa en dos hechos: *a*) un efecto local agudo, de contacto, que depende del pH y la forma farmacéutica utilizada, y *b*) su capacidad inhibidora de la síntesis de prostaglandinas (limitan su capacidad protectora gástrica a nivel de la célula mucoide). Algunos AINE tienen capacidad antiagregante plaquetaria, lo cual contribuye a aumentar el riesgo de que, tras una lesión previa en la mucosa gástrica o duodenal, se produzcan hemorragias. Aunque existe cierta variabilidad interindividual, todas las vías de administración presentan este potencial lesivo, especialmente la vía oral. En la actualidad es una práctica habitual la asociación de AINE y protectores de la mucosa, especialmente inhibidores de la bomba de protones. Los nuevos AINE COX₂ selectivos presentan una menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales.

183: e

La metoclopramida favorece la liberación de acetilcolina en el plexo mioentérico y estimula receptores serotoninérgicos 5-HT₄ (actividad procinética), antagoniza receptores dopaminérgicos D₂ y serotoninérgicos 5-HT₃ (efecto antiemético).

184: a

El ondansetrón antagoniza receptores 5-HT₃ de la serotonina, por lo que resulta especialmente útil en la prevención y el tratamiento de las náuseas y vómitos debidos a sustancias citotóxicas, y no es efectivo como anticinetósico.

185: d

Entre los distintos compuestos, psicoactivos fundamentalmente, contenidos en la planta de la marihuana, los cannabinoides presentan propiedades antieméticas, orexígenas y analgésicas. Existen cannabinoides sintéticos, como la nabilona, el levonantrol y el dronabinol, que manifiestan esta actividad antiemética y pueden ser utilizados como principios activos de segunda línea en el tratamiento combinado de los vómitos que produce la quimioterapia antineoplásica.

186: b

El aprepitant es un antiemético de uso hospitalario que potencia la actividad de otros antieméticos, como los antagonistas de la serotonina (ondansetrón) y corticoides (dexametasona).



CAPÍTULO 32

187: c

El lactitol es un disacárido de galactosa y sorbitol que tras su metabolización bacteriana intestinal que dificulta la absorción de amoníaco, disminuyendo así la hiperamoniemia presente habitualmente en esta patología.

188: c

El rofecadrol es un profármaco inhibidor selectivo de la encefalinasa, útil en el tratamiento sintomático de la diarrea aguda.

189: a

El polietilenglicol es un laxante hiperosmótico cuya acción se basa en el incremento de la presión osmótica en la luz intestinal que forma parte habitual de soluciones evacuentes empleadas en preparación intestinal previa a cirugía o estudios radiológicos.

190: c

La codeína es un agonista opioide útil para tratar el dolor moderado, habitualmente asociado a antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y en el tratamiento de tos seca y dolorosa que presenta como efecto secundario estreñimiento.

191: e

La metilcelulosa es un laxante de naturaleza hidrófila que favorece la humectación de las heces, aumenta su volumen y estimula el peristaltismo.

192: e

Los laxantes catárticos deben ser utilizados de forma puntual dada su potencia y repercusión sobre el tránsito intestinal y la flora intestinal.



CAPÍTULO 33

193: c

El AAS inhibe irreversiblemente las COX presentes tanto en las plaquetas como en el endotelio vascular, por lo que teóricamente cabría esperar un efecto neto nulo sobre la agregación plaquetaria. No obstante, a estas dosis, predomina el efecto antiagregante al suprimir con más intensidad la síntesis de TXA_2 (factor proagregante) que la de PGI_2 endotelial (antiagregante). A dosis analgésicas y antiinflamatorias, desaparece el efecto antiagregante.

194: d

Entre las complicaciones del tratamiento con heparina se encuentra la trombopenia, que puede presentarse de una forma temprana, leve e irreversible o como una forma más tardía (aparece tras 1-2 semanas de tratamiento), grave (< 100.000 plaquetas/ mm^3) y que presenta un riesgo elevado de aparición de complicaciones trombóticas. En este caso, la heparina desencadena una reacción inmunitaria que disminuye el recuento plaquetario y presenta un riesgo elevado de complicaciones trombóticas. Es un cuadro poco frecuente, y se debe suspender la administración de heparina.

195: d

El control de dosificación se realiza mediante el INR. Partiendo de un estudio de coagulación normal, se suele comenzar por 4 mg de acenocumarol el primer día, reduciendo la dosis en los días sucesivos, si es preciso, conforme se va alcanzando el INR deseado. El efecto de los anticoagulantes orales se puede ver afectado por la coadministración de múltiples fármacos y por la dieta. El manejo de las complicaciones hemorrágicas varía según la importancia de ésta; en casos de hemorragias graves se requiere normalizar el tiempo de protrombina lo antes posible mediante la infusión de 2-3 U de plasma fresco congelado.

196: d

La ticlopidina, antiagregante plaquetario, se ha mostrado igual de eficaz que el AAS o incluso ligeramente superior, sobre todo en la profilaxis del ictus en mujeres y cuando hay antecedentes de accidente isquémico transitorio. Sin embargo, la alta incidencia de efectos adversos, algunos de ellos potencialmente mortales, como neutropenia ($> 2\%$), agranulocitosis, trombocitopenia, además de diarrea y molestias gastrointestinales ($> 10\%$), reacciones cutáneas (3%), etc., hacen que, en la práctica, la ticlopidina deba reservarse fundamentalmente para aquellos pacientes con intolerancia al AAS.

197: d

El abciximab es un inhibidor potente de la agregación plaquetaria indicado como tratamiento en asociación de heparina y AAS en la prevención de complicaciones cardíacas isquémicas en pacientes de alto riesgo que son sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea. Dado que su administración presenta un alto riesgo de hemorragia, debe limitarse a pacientes con alto riesgo de trombosis coronaria aguda y que sean atendidos por profesionales experimentados. El tratamiento incluye una dosis en bolo (0,25 mg/kg por vía intravenosa 10 min antes del procedimiento) y otra en infusión (10 μ g/min en infusión continua intravenosa durante 12 h).

198: d

La actividad anticoagulante de ambos tipos de heparina (la fraccionada y la no fraccionada) reside en una secuencia pentasacárida a través de la cual las heparinas se unen a la antitrombina III, acelerando la *reacción de inactivación* hasta hacerla casi instantánea. Ninguna heparina atraviesa la barrera placentaria, por lo que cualquiera de ellas es el tratamiento de elección durante el embarazo (especialmente en el primer y el tercer trimestre, por ser éstos cuando los anticoagulantes son más teratogénos). El efecto anticoagulante se manifiesta cuando se metabolizan los factores II, VII, IX y X.



CAPÍTULO 34

199: a.....

Los pacientes con déficit de hierro pueden ser diagnosticados mucho antes de que presenten anemia; es decir, antes de que los valores de hemoglobina estén por debajo de los límites normales. Un descenso de las concentraciones séricas de hierro, y sobre todo de ferritina (< 12 ng/ml), junto a una elevación de la capacidad total de fijación de hierro (TIBC, *Total Iron Binding Capacity*) o de la concentración de transferrina, establecen el diagnóstico de estado ferropénico aun cuando no se acompañe de anemia. Cuando el déficit de hierro es más intenso se observa una reducción del volumen eritrocitario que se vuelve microcítico (VCM < 81 fl) y más tarde, hipocrómico (CHCM < 31).

200: a.....

Las reacciones agudas más frecuentes son las gastrointestinales (náuseas, sensación de plenitud, estreñimiento o diarrea), anorexia y pirosis. Estos efectos pueden disminuir asociándolo al alimento, aunque ello implique una reducción en la absorción.

201: e.....

Obviamente, es la renina la que favorece la transformación del angiotensinógeno. La eritropoyetina se sintetiza en el riñón (en células adyacentes a los túbulos proximales) en respuesta a la hipoxia; no obstante, su lugar de acción es la médula ósea, provocando un aumento del número de reticulocitos, en el hematocrito y en las concentraciones de hemoglobina. En el síndrome urémico, la anemia es un síntoma constante, independiente de su etiología. Otros factores de crecimiento hemopoyético (filgrastim, molgramostim) estimulan las colonias de granulocitos.

202: c.....

El tratamiento de la anemia ferropénica incluye tratar la causa subyacente y la corrección del déficit de hierro con suplementos de hierro. Para valorar la respuesta se recomienda realizar un hemograma y determinar el número de reticulocitos a los 10 días de iniciar el tratamiento (si el tratamiento es óptimo se observa reticulocitosis y un aumento de la hemoglobina de 0,15-0,25 g/dl/día). Después de corregir la anemia hay que mantener la administración durante 3-4 meses o hasta que las concentraciones séricas de ferritina se hayan normalizado y superen los 50 ng/ml.

203: c.....

Pueden agravar otros síntomas gastrointestinales. La ingesta concomitante de vitamina C favorece la absorción pero agudiza las molestias gástricas. La sobrecarga de hierro ocasiona hemocromatosis (acumulación de hemosiderina): pigmentación de la piel, cirrosis hepática.

204: c.....

La anemia ferropénica aparece en el embarazo por un desequilibrio entre la ingesta y la pérdida de hierro (recordemos que la madre cede al feto 3-4 mg/día). Incluso con una dieta normal, la embarazada puede tener un balance negativo. Por tanto, habrá que aumentar la ingesta. La forma ferrosa se absorbe mejor que la forma férrica y los compuestos quelados en el intestino. El sulfato ferroso contiene 60 mg de hierro elemental por 200 mg de sal anhidra; es barata y eficaz. Los preparados compuestos de hierro y otros elementos no tienen justificación; sólo se aceptan los preparados de hierro y ácido fólico para uso profiláctico.



CAPÍTULO 35

205: b.....

Debido al diferente grado de absorción, se empleará en el cuero cabelludo (absorción media) un corticoide vía tópica de potencia media-alta como betametasona dipropionato 0,05% (grupo III) en forma de loción o solución, y del orden de una o dos aplicaciones al día.

206: e.....

El síndrome de hipercortisolismo se produce cuando se administran dosis de cortisol o equivalente > 100 mg/día, o tratamientos superiores a 2 semanas. Este síndrome, también llamado síndrome de Cushing iatrogénico, cursa con la aparición de pancreatitis, glaucoma, necrosis ósea vascular, hipertensión y deposición de grasa perimedular. Aunque los mineralcorticoides poseen escasa acción glucocorticoidea, no están exentos de ellas, de ahí que también pueda producirse el síndrome de Cushing iatrogénico, aunque de menor importancia. El síndrome de hipercortisolismo está condicionado por el tipo de corticoide, la dosis y la duración del tratamiento.

207: e

Los corticoides, a dosis elevadas o tratamientos prolongados, pueden producir, entre otros efectos, supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, que se manifiesta mediante una importante insuficiencia suprarrenal (hipotensión, debilidad, fatiga, fiebre, anorexia, pérdida de peso, vómitos, diarrea, letargia, etc.) que puede afectar a la vida del paciente. Por este motivo se aconseja no interrumpir de forma brusca el tratamiento, sino reducir la dosis de forma gradual hasta la retirada completa, así como usar corticoides de acción corta o intermedia y dosis única matutina en días alternos.

208: d

Se trata de una alteración endocrina, consecuencia de su acción mineralcorticoide, y que se manifiesta mediante hipertensión, hipopotasemia, virilización e hirsutismo. Hay que diferenciarlo del síndrome de Cushing iatrogénico o síndrome de hipercorticalismo.

209: d

Debido a las alteraciones hidroelectrolíticas que producen por su acción mineralcorticoide (retención de sodio y agua, aumento del gasto cardíaco y retorno venoso, hipertensión y edemas), así como por sus acciones metabólicas (promueven la deposición de grasa tipo troncular, aumentan el glucógeno hepático, producen aumento de la glucemia y glucosuria, y destruyen las proteínas musculares), se recomienda a los pacientes bajo tratamiento corticoideo durante largos períodos de tiempo, seguir dietas pobres en sal, carbohidratos y grasas, así como consumir dietas ricas en proteínas, calcio y potasio.

210: b

Los corticoides por su efecto mineralcorticoide (retención de sodio y agua) producen hipertensión y edemas.



CAPÍTULO 36

211: c

En la tiroiditis subaguda, el hipertiroidismo que se puede producir se debe a la salida a la sangre de hormonas tiroideas previamente sintetizadas. Como las tionamidas, lo que inhiben es la síntesis de una nueva hormona tiroidea y no tienen aplicación terapéutica en las tiroiditis subagudas. El yodo radiactivo se usa en el tratamiento del hipertiroidismo cuando fracasa otro tratamiento o cuando éste está contraindicado y no se puede recurrir a la cirugía. La agranulocitosis es un riesgo excepcional de las tionamidas que siempre hay que tener presente. El propiltiouracilo tiene una vida media menor que el metimazol o el carbimazol, lo que obliga a tomar varias dosis al día. Por otra parte, la mayoría de los pacientes que deben tratarse con la solución de lugol se quejan de su mal sabor.

212: d

La dosis de levotiroxina se ajusta a cada paciente de forma individual, en función de los valores de TSH que tiene el paciente bajo tratamiento. La levotiroxina, al perder un átomo de yodo en los tejidos periféricos, da lugar a T3. La levotiroxina está indicada en el tratamiento de hipotiroidismo en todas las circunstancias, incluyendo niños y embarazadas. En el coma mixedematoso se puede emplear la vía intravenosa. En caso de sobredosificación de la levotiroxina pueden aparecer nerviosismo, palpitaciones, pérdida de peso y diarrea.

213: e

Las hormonas tiroideas participan en la regulación de numerosos órganos y sistemas, y su actuación sobre el metabolismo energético es muy importante. La levotiroxina tiene cuatro átomos de yodo en la molécula, la triyotironina tiene tres. El eje hipotálamo-hipofisario regula el funcionamiento del tiroides mediante la TSH, que estimula síntesis de hormonas tiroideas. En caso de déficit de hormonas tiroideas se produce hipotiroidismo, cuando hay exceso hipertiroidismo.

214: b

En el mercado español todos los preparados de hormonas tiroideas contienen levotiroxina sintética que, por su potencia uniforme, es preferible a la que se obtiene del tiroides. La levotiroxina se suele emplear por vía oral, en forma de comprimidos, y en ancianos se debe comenzar por dosis bajas.

215: c

Las hormonas tiroideas no deben usarse bajo ningún concepto en el tratamiento de la obesidad, ya que sólo producen adelgazamiento a dosis tóxicas. Sí se puede emplear en todos los casos de hipotiroidismo.

216: d

Las hormonas tiroideas potencian la acción de los simpaticomiméticos aumentando el gasto cardíaco y la frecuencia del pulso.



CAPÍTULO 37

217: d.....

Siempre en la diabetes mellitus tipo 1. La destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas ocasiona un déficit absoluto de insulina. Es frecuente, al inicio de la enfermedad, que se dilate el comienzo del tratamiento a la espera de pruebas complementarias o consultas con especialistas, lo que da como resultado una descompensación grave.

218: a.....

La insuficiencia renal es una contraindicación absoluta para el tratamiento con biguanidas por el grave riesgo de producir acidosis láctica. Las demás respuestas son situaciones habituales en las que usamos biguanidas, solas o en combinación, para el tratamiento de la diabetes mellitus.

219: d.....

La insulina NPH es una suspensión apta exclusivamente para uso subcutáneo. Su administración intravenosa provocará una pequeña embolia pulmonar y resultará eficaz desde el punto de vista farmacológico.

220: c.....

La acidosis láctica es un efecto secundario grave del tratamiento con biguanidas. Las demás respuestas son los efectos secundarios más frecuentemente observados en pacientes tratados con sulfonilureas.

221: b.....

La hipoglucemia por sulfonilureas suele requerir observación hospitalaria y tratamiento con glucosa intravenosa hasta la eliminación del fármaco (horas o días), sobre todo en personas de edad avanzada.

222: c.....

Las biguanidas deben suspenderse antes de cirugía o de técnicas de imagen que impliquen el uso de contraste intravenoso.



CAPÍTULO 38

223: d.....

La nandrolona posee menor capacidad androgénica manteniendo la actividad anabólica. La síntesis y liberación de la testosterona proviene de la hipófisis que produce LH y su metabolito activo es la DHT. No permite recuperar la fertilidad a pacientes con hipogonadismo, sólo reproducen los efectos y acciones de los andrógenos naturales. Los andrógenos están contraindicados en el carcinoma de mama masculino.

224: a.....

Ginecomastia en varones. Entre otras reacciones adversas, producen ginecomastia en varones, inducen el cierre de las epífisis óseas y producen retención de líquidos y edemas. Estimulan la síntesis de eritropoyetina y favorecen la eritropoyesis.

225: c.....

Una de sus aplicaciones terapéuticas es retrasar la pubertad temprana. Los antiandrógenos inhiben la acción de los andrógenos (testosterona, DHT), pueden ser de naturaleza esteroidea y no esteroidea y, entre otras reacciones adversas, causan inhibición de la espermatogénesis y feminización de un feto masculino.

226: b.....

El tratamiento es sintomático. La disfunción eréctil se estima que afecta a alrededor del 5-10% de los varones menores de 40 años, llegando a un 50-70% por encima de los 75 años; sus causas pueden ser orgánicas, psicógenas o mixtas, y el tratamiento de primera línea son los inhibidores de la PDE-5.

227: e.....

El síncope vasovagal es una reacción adversa poco frecuente pero potencialmente grave de la apomorfina.

228: c.....

La apomorfinina es el fármaco de elección si no pueden tomarse inhibidores de la PDE-5. El alprostadilo activa la adenilatoclasa, el vardenafilo necesita dosis menores que el sildenafil para obtener los mismos efectos y el tadalafilo sólo se presenta en comprimidos de 10 y 20 mg.



CAPÍTULO 39

229: c.....

Efectivamente, en los anticonceptivos tricíclicos la dosis de gestágeno es más alta hacia el final del ciclo y la dosis de estrógenos es más alta en los días 7 al 10 y, por lo tanto, menor del 11 al 21. Además, los anticonceptivos de este tipo que se comercializan en España contienen como gestágeno gestodeno o levonorgestrel. Sin embargo, el estrógeno que se utiliza no es mestranol sino etinilestradiol.

230: e.....

El acetato de ciproterona se usa en los casos en los que la mujer padece de hirsutismo. Todo lo demás es falso.

231: e.....

Como anticonceptivo poscoital se utilizan dosis de estrógenos a altas dosis con o sin combinar con progestágenos. La dosis es de 100 µg y debe administrarse en las primeras 72 h. También se puede utilizar mifepristona.

232: e.....

Todas las opciones señaladas se han relacionado con este riesgo.

233: e.....

La oxitocina es, efectivamente, una hormona secretada por la hipófisis posterior de naturaleza peptídica. Como fármaco su indicación más importante es en la inducción del parto. Se inactiva por vía oral, por lo que se usa en perfusión continua intravenosa. Además se debe usar con cuidado en mujeres multíparas o con cirugía uterina previa.

234: d.....

La ergonovina y la metilergonovina no se usan nunca antes del parto porque producen una contracción tónica del útero, lo que puede provocar sufrimiento fetal. La administración suele ser intramuscular, reservándose la intravenosa para casos de urgencia. La ritodrina es un relajante muscular. El atosibán es un relajante muscular con menos efectos secundarios que la ritodrina.



CAPÍTULO 40

235: c.....

Se disminuye la absorción de las tetraciclinas, se forman complejos con el calcio no absorbibles.

236: b.....

Las reacciones adversas derivan sobre todo de la sobredosificación con aparición de hipercalcemias y el cuadro característico de esta patología.

237: c.....

La calcitonina no puede administrarse por vía oral porque la destruyen las peptidasas intestinales.

238: d.....

La biodisponibilidad de los bisfosfonatos es escasa, varía entre un 0,7-10% y disminuye si se administra con las comidas.

239: a.....

El zoledronato es el fármaco que actualmente se está utilizando en las hipercalcemias originadas por las enfermedades malignas.

240: e.....

El raloxifeno no previene las fracturas de cadera y sí las vertebrales con una eficacia semejante a la de los bisfosfonatos.



CAPÍTULO 41

241: c

Los fibratos disminuyen de manera significativa las VLDL y, por tanto, los triglicéridos, moderadamente las LDL y aumentan las HDL. La asociación con estatinas aumenta el riesgo de rabdomiólisis. Como efectos adversos pueden provocar cálculos biliares y colestasis, que pueden obligar a suspender el tratamiento. Uno de los fármacos que más eleva las HDL es el torcetrapib, provoca un incremento en torno al 50% y una disminución de un 17% de las concentraciones de LDL. Los fibratos producen un aumento de la acción de los anticoagulantes.

242: a

En hipertrigliceridemias graves los fármacos indicados son los fibratos, junto con unos correctos hábitos alimentarios y estilos de vida saludables.

243: e

Las interacciones que se producen de estatinas con ezetimiba, fibratos y eritromicina favorecen el riesgo de rabdomiólisis.

244: b

Las resinas secuestradoras de ácidos biliares no se absorben por vía oral. Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales, como estreñimiento y flatulencia. Deben administrarse de 15 a 20 min antes de las comidas. Son útiles en el tratamiento de la hipercolesterolemia y suelen combinarse con estatinas.

245: e

Las estatinas pueden provocar trastornos gastrointestinales, cefaleas e insomnio. Sin embargo, los efectos adversos más destacables son la miotoxicidad y la hepatotoxicidad.

246: c

El mecanismo de acción de ezetimiba es disminuir la absorción de colesterol. Puede provocar trastornos gastrointestinales; sin embargo, el riesgo de rabdomiólisis es menor que el que presentan las estatinas. Se obtiene una alta eficacia y seguridad terapéutica cuando se asocian con estatinas para tratar la hipercolesterolemia. No es un fármaco indicado en el tratamiento de la hipertrigliceridemia.



CAPÍTULO 42

247: a

El alopurinol se administra por vía oral y es útil en el tratamiento de la gota crónica.

248: e

Los efectos adversos de alopurinol en general son escasos. Los más frecuentes son los gastrointestinales. Raramente se produce el síndrome de hipersensibilidad, se caracteriza por vasculitis con afectación cutánea grave, hepática y renal. La necrosis tisular puede producirse por una extravasación de colchicina intravenosa.

249: e

Al inicio del tratamiento las dosis del fármaco se aumentan de forma gradual. Para prevenir los ataques agudos de gota se recomienda la ingesta abundante de líquidos, alcalinizar la orina si fuese necesario y la administración de AINE o colchicina.

250: d

La colchicina posee acción antiinflamatoria selectiva para la artritis gotosa aguda y no en otros tipos de inflamación. Puede administrarse tanto por vía oral como intravenosa.

251: e

Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales. También pueden aparecer miopatías, alteraciones reversibles de los espermatozoides, insuficiencia renal, respiratoria y cardíaca, así como alopecia.

252: e

En un ataque agudo de gota se pueden administrar AINE, colchicina y corticoides. Los corticoides pueden administrarse por vía oral, intramuscular o intraarticular. Cuando se administran por vía intraarticular es importante verificar el diagnóstico de certeza, la ausencia de infección y habilidad en la técnica de administración.



CAPÍTULO 43

253: d

Durante el embarazo se consideran seguros los siguientes antibióticos: betalactámicos (cierta controversia con imipenem), eritromicina, azitromicina, espiramicina, clindamicina, fosfomicina, metronidazol (algunos autores desaconsejan utilizarlo durante el primer trimestre de embarazo), etambutol.

254: e

Durante la lactancia se desaconsejan los siguientes antibióticos: ácido nalidíxico, nitrofurantoína, sulfamidas (hemólisis en niños con defecto de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), cloranfenicol (riesgo de anemia aplásica), quinolonas (alteraciones en el cartílago de crecimiento).

255: a

Las penicilinas presentan sólo efecto postantibiótico sobre las bacterias grampositivas.

256: d

Claritromicina.

257: a

Azitromicina.

258: a

En niños, los antibióticos sobre los que hay que extremar la precaución son: tetraciclinas, cloranfenicol, sulfamidas, nitrofurantoína, dapsona, aminoglucósidos y quinolonas.



CAPÍTULO 44

259: c

Es importante recordar que la diferencia entre esterilización y desinfección es puramente cuantitativa y que la asepsia se realiza exclusivamente sobre objetos inanimados, ya que su práctica sobre objetos animados, animales o humanos es altamente tóxica.

260: b

Propiedades importantes en un antiséptico son, entre otras, la rapidez en el comienzo de la acción y la actividad sostenida, además de no provocar lesiones celulares locales, ni interferir en las defensas orgánicas o en la cicatrización. Con su administración se persigue una acción tópica, nunca su paso a la circulación sistémica.

261: d

Los alcoholes no aumentan la eficacia del peróxido de hidrógeno pero sí la de algunos antisépticos, como clorhexidina, derivados yodados, hexaclorofeno o detergentes.

262: e

Es uno de los antisépticos más utilizados en la actualidad que se emplea sobre la piel para el lavado de manos del personal sanitario, cepillado quirúrgico estándar y profilaxis de infecciones postoperatorias. También en el tratamiento de quemaduras y heridas, siempre que el tratamiento se inicie antes de la formación de escaras difíciles de penetrar, en lavados vaginales, cuero cabelludo, etc.

263: a

La clorhexidina es uno de los antisépticos más utilizados en la actualidad, y se considera de elección ante las reacciones de hipersensibilidad al yodo y en mujeres embarazadas o durante el parto y la lactancia. Se utiliza también como antiséptico en el ombligo del recién nacido.

264: c

El peróxido de benzoilo se utiliza en el tratamiento de úlceras por presión infectadas donde está contraindicado el uso de antisépticos como yodopovidona, peróxido de hidrógeno o ácido acético por su alta toxicidad para los fibroblastos. También se usa en el tratamiento del acné vulgar.



CAPÍTULO 45

265: d

La sulfadiazina argéntica es una sulfamida de uso tópico indicada en el tratamiento de las quemaduras y úlceras por presión.

266: c

Las sulfamidas y trimetoprima producen inhibición de la síntesis de ADN y ARN bacterianos, al inhibir en bacterias en crecimiento la síntesis de ácido fólico por dos mecanismos distintos: las sulfamidas compitiendo con el ácido p-aminobenzoico (PABA) y la trimetoprima inhibiendo la enzima dihidrofolato reductasa bacteriana.

267: b

El cotrimoxazol se utiliza como tratamiento de primera elección ante infección pulmonar por *Nocardia* spp., aunque también puede considerarse su uso en la terapia de las demás afecciones nombradas paludismo, fiebre tifoidea, otitis media y disentería.

268: b

No se recomienda el uso de sulfamidas en los últimos meses del embarazo, puesto que compiten con la bilirrubina para unirse a las proteínas plasmáticas ocasionando hiperbilirrubinemia en el feto.

269: e

Siempre en el tratamiento de la lepra se debe recurrir a la terapia combinada, ya que con la utilización tanto de dapsona como de clofacimina en régimen de monoterapia, rápidamente se desarrollan resistencias.

270: e

Dapsona da lugar a molestias gastrointestinales pero también produce mareos, cefaleas, y en ocasiones una reacción de hipersensibilidad denominada «síndrome dapsona» que cursa con fiebre, dermatitis exfoliativa, neuropatía, ictericia con necrosis hepática, linfadenopatías, metahemoglobinemia, agranulocitosis y hemólisis. Este cuadro se interpreta como una reacción brusca del sistema inmune y posiblemente guarde relación con las «reacciones leprosas» (exacerbación de las lesiones lepromatosas), que ocurren a lo largo del tratamiento. Deben ser tratadas, aunque por lo general no se debe reducir ni interrumpir la terapia antileprosa.



CAPÍTULO 46

271: c

La amoxicilina amplía su espectro de actividad en relación con las penicilinas clásicas.

272: d

El tazobactam, junto con ácido clavulánico y sulbactam son inhibidores de la acción de betalactamasas (aunque se clasifican junto con los betalactámicos, estructuralmente nada tienen que ver con ellos).

273: e

Meropenem, junto con imipenem y ertapenem pertenecen al grupo de carbapenemes, los betalactámicos con mayor espectro de actividad (antibióticos de uso restringido).

274: c

Recientemente la agencia española del medicamento, siguiendo las recomendaciones del grupo de seguridad de fármacos de uso humano, emitió un comunicado relacionando la aparición de hepatopatías con el uso de amoxicilina/ácido clavulánico. Este efecto se observa fundamentalmente en pacientes ancianos y con deterioro de la función renal.

275: e

Las penicilinas, como el resto de los betalactámicos, impiden la formación de la pared bacteriana, elemento esencial para la integridad de la bacteria.

276: e

La encefalopatía es un efecto adverso que puede acontecer con el empleo de penicilinas, siendo el deterioro de la fracción renal un factor precipitante.



CAPÍTULO 47

277: b

La cefazolina es de primera generación, cefonicida y cefuroxima son de primera generación, y el cefepime es de cuarta generación.

278: e

Ceftazidima, cefalosporina de tercera generación, presenta una alta actividad sobre *Pseudomonas*.

279: d

Las cefalosporinas están contraindicadas en las infecciones causadas por enterococos por el alto índice de resistencias que éstos presentan. Es importante recordar que las cefalosporinas no son útiles en el tratamiento de infecciones causadas por estafilococos resistentes a meticilina o neumococos resistentes a penicilinas.

280: b

Las cefalosporinas, en general, pasan mal la barrera hematoencefálica, por lo que no se utilizan en casos de meningitis, excepto cefuroxima y las de tercera generación, como ceftriaxona, que alcanzan concentraciones terapéuticas en líquido cefalorraquídeo en caso de meningitis.

281: e

La ceftriaxona presenta una elevada eliminación por vía biliar, por lo que puede ejercer una importante acción en infecciones localizadas a este nivel.

282: a

Los aminoglucósidos, habitualmente utilizados junto con las cefalosporinas por su acción sinérgica, son fármacos altamente nefrotóxicos.



CAPÍTULO 48

283: e

Los macrólidos pueden producir interacciones con otros fármacos por reducir su metabolismo hepático a nivel del sistema del citocromo P-450; en este sentido, se han clasificado estos fármacos en 3 grupos. La azitromicina, perteneciente al grupo 3, no ocasiona interacciones farmacocinéticas.

284: c

Telitromicina (único fármaco comercializado en España perteneciente al grupo de los cetólidos).

285: b

Aunque todos los expresados pueden ser reacciones adversas relacionadas con el uso de macrólidos, la más frecuente es la intolerancia gastrointestinal (causante en muchas ocasiones del abandono del tratamiento por parte del paciente).

286: e.....
Espectinomocina pertenece al grupo de los aminoglucósidos.

287: d).....
La elevada semivida de eliminación de moxifloxacino (próxima a las 15 h) y las elevadas concentraciones titulares alcanzadas (varias veces por encima de la CMI) permiten una única administración al día.

288: d.....
Moxifloxacino es una quinolona de cuarta generación que a la actividad de sus antecesoras sobre gramnegativos y grampositivos, añade actividad frente a anaerobios.



CAPÍTULO 49

289: c.....
Se suele reservar la amikacina para el ámbito hospitalario, para su uso en infecciones que presenten resistencia a los aminoglucósidos habitualmente utilizados.

290: c.....
Los aminoglucósidos deben administrarse de forma lenta en infusión venosa en no menos de 30 min.

291: a.....
La ototoxicidad es irreversible por afectación de las células sensoriales auditivas y vestibulares.

292: e.....
La espiramicina pertenece al grupo de los macrólidos.

293: b.....
La administración de un aminoglucósido en forma de bolo puede producir bloqueo neuromuscular porque se produce la liberación de acetilcolina en el ganglio presináptico y bloqueo de los receptores colinérgicos postsinápticos.

294: e.....
El factor que se relaciona principalmente con ototoxicidad es la duración del tratamiento con aminoglucósidos.



CAPÍTULO 50

295: d.....
Son antibióticos bacteriostáticos que actúan frente a microorganismos en fase de crecimiento, y su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis proteica al unirse de manera reversible a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, impidiendo así la unión del ARN de transferencia al complejo ARN mensajero-ribosoma.

296: c.....
Dada su acción quelante de iones y en particular Ca^{2+} se depositan en huesos y dientes durante su desarrollo, produciendo manchas en los dientes y deformidades óseas, por lo que se desaconseja administrar tetraciclinas a mujeres embarazadas, lactantes y niños.

297: e.....
Son antibióticos de primera elección para el tratamiento de diferentes infecciones causadas por rickettsias (entre ellas el tifus), micoplasmas (neumonía atípica por *Mycoplasma pneumoniae*), cólera, brucelosis, además de infecciones causadas por clamidias y espiroquetas.

298: e.....
Son antibióticos de segunda elección para el tratamiento de diferentes infecciones, entre las que se encuentran meningitis (causadas por *Neisseria meningitidis*), enfermedad de Weil (producida por *Leptospira* spp.), abscesos (por *Actinomyces* spp.), infecciones otorrinolaringológicas o acné.

299: e

A nivel hematológico causan con frecuencia alteraciones hematológicas dependientes de la dosis, como la anemia, reticulocitopenia, trombocitopenia o leucopenia que remiten tras la supresión del tratamiento; sin embargo, es de destacar la aparición de anemia aplásica, efecto infrecuente independiente de la dosis que suele ser irreversible y puede aparecer incluso semanas o meses después de haber suspendido el tratamiento. Otra reacción adversa de importancia en recién nacidos con concentraciones plasmáticas elevadas del fármaco es la aparición del síndrome gris, que en un 40% de los casos puede ser fatal y ocasionar la muerte.

300: b

Cloranfenicol está indicado en el tratamiento de meningitis bacterianas producidas por *Haemophilus influenzae* resistente a la ampicilina y en pacientes alérgicos a betalactámicos. También, y por la misma razón, en otras infecciones óticas, respiratorias, articulares, etc., producidas por este microorganismo.



CAPÍTULO 51

301: c

Vancomicina.

302: b

Inhiben la síntesis de la pared celular interfiriendo la producción de peptidoglicano, y lo hacen en fases más tempranas que los betalactámicos.

303: d

Los efectos adversos más importantes se producen a nivel gastrointestinal, y el más grave es la colitis pseudomembranosa, provocada por toxinas de *Clostridium difficile* y relacionado con clindamicina de forma clásica, aunque puede aparecer con otros antibióticos.

304: a

Inhiben la síntesis de proteínas por unirse a la subunidad ribosómica 50S en un punto muy próximo al sitio en el que se produce la unión entre las subunidades ribosómicas 50S y 30S, de tal forma que queda inhibida la formación del complejo de iniciación 70S, quedando por tanto bloqueada la síntesis de proteínas.

305: d

Inhibición del metabolismo de fármacos que actúen como sustratos del CYP3A4.

306: c

La nefrotoxicidad debe tenerse en cuenta sobre todo en el contexto de la administración con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos.



CAPÍTULO 52

307: b

La cicloserina es un antibiótico de amplio espectro considerado de segunda línea para el tratamiento de la tuberculosis. Presenta actividad bacteriostática intracelular y extracelular frente a micobacterias y es muy tóxico para el sistema nervioso central, por lo que está contraindicado en pacientes epilépticos.

308: e

Todas son ciertas.

309: a

La rifampicina, además de actuar sobre micobacterias, presenta acción sobre diversas cepas de otros microorganismos como *S. aureus*, *N. meningitidis* o *H. influenzae*.

310: d

La hepatotoxicidad dosis dependiente es la reacción adversa más importante de la administración de pirazinamida, para minimizarla se recomienda utilizarla en fases iniciales del tratamiento sin superar la dosis de 30 mg/kg/día y por un período máximo de 2 meses.

311: c

El tratamiento inicial de la tuberculosis recomendado actualmente en España consiste en una pauta diaria de 6 meses de duración con *a*) una fase inicial: HRZ (isoniazida + rifampicina + pirazinamida) administradas diariamente durante los dos primeros meses, seguida de *b*) fase de consolidación: HR (isoniazida + rifampicina) durante los 4 meses restantes. Si se sospecha la presencia de microorganismos resistentes se complementa la fase inicial con E (etambutol). Esta pauta de tratamiento se alarga hasta 9 meses en el caso de pacientes VIH positivos.

312: d

En ningún régimen terapéutico para la tuberculosis está indicada la monoterapia, puesto que se generan rápidamente resistencias. En los niños, el tratamiento es igual que en los adultos (pauta de 6 meses estándar), ajustándose la dosis al peso.



CAPÍTULO 53

313: a

La administración de anfotericina B en cualquiera de sus formas puede producir una hipopotasemia grave.

314: b

En pacientes con aclaración de creatinina inferior a 50 ml/min debe evitarse la administración de fármacos vehiculizados en dextrinas, ya que en animales de experimentación se ha descrito su acumulación en el tejido renal.

315: a

Su condición de inhibidores de la isoenzima 3A4 del CYP450, fundamentalmente conlleva que disminuyan el metabolismo de numerosos fármacos que son eliminados por esta vía.

316: a

Cuando se produce acumulación del fármaco puede producir leucopenia y/o trombocitopenia.

317: e

Posee un espectro de actividad similar al de la anfotericina B. Su toxicidad impide su administración sistémica, por lo que su utilización se encuentra restringida a infecciones mucocutáneas producidas por *Candida*. Se utiliza en la profilaxis y tratamiento de las candidiasis bucofaringeas, esofágicas, intestinales y vaginales.

318: e

Debe ajustarse la dosis a la mitad y preguntar al paciente periódicamente sobre la aparición de síntomas que puedan revelar una rabdomiólisis.



CAPÍTULO 54

319: d

Hasta el desarrollo de los fármacos, el sida era una enfermedad mortal en casi todos los pacientes. En la actualidad y con el tratamiento farmacológico, parece transformarse en una enfermedad crónica, aunque el desarrollo de resistencias por parte del virus y la presencia de reservorios víricos son las características que mayor preocupación causan.

320: a

Sucedo especialmente con ritonavir por su gran capacidad inhibitoria, y se suele comercializar en combinación con lopinavir.

321: c

La afectación renal, elevación de urea y creatinina, puede aparecer en la administración intravenosa de dosis elevadas en forma rápida, en menos de 1 h.

322: d.....
 Deben realizarse recuentos hematológicos durante el tratamiento. El tratamiento no debe instaurarse si el recuento de neutrófilos es inferior a $500/\text{mm}^3$ o el de plaquetas a $25.000/\text{mm}^3$.

323: e.....
 Parece transformarse en una enfermedad crónica, aunque no desaparece el riesgo de contagio.

324: c.....
 Los ITIAN requieren la vigilancia de la función pancreática y la retirada o reducción de la posología en presencia de un aumento de las concentraciones de amilasa o de síntomas de neuropatía periférica.



CAPÍTULO 55

325: a.....
 La asociación pirimetamina-sulfadiazina se considera el tratamiento de elección en la toxoplasmosis.

326: b.....
 Cotrimoxazol es el tratamiento de elección. Alternativas: pentamidina (parenteral) o atovacuona (fármaco de administración parenteral que se usa en casos de intolerancia al cotrimoxazol).

327: c.....
 Mebendazol o pamoato de pirantel pueden ser utilizados como tratamiento de primera elección en este tipo de parasitosis.

328: e.....
 En áreas sin riesgo de resistencia, el tratamiento de elección sigue siendo la cloroquina.

329: e.....
 Habitualmente se utiliza cloroquina.

330: c.....
 Piperacina.



CAPÍTULO 56

331: c.....
 La cistitis hemorrágica es un efecto adverso dosis limitante característico de las mostazas nitrogenadas (ciclofosfamida, ifosfamida). La administración de un uroprotector como el mesna y una buena hidratación del paciente previene este efecto. Las ampollas de mesna pueden administrarse tanto por vía intravenosa como por vía oral.

332: a.....
 Los alcaloides derivados de la vinca (vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina) y los taxanos (paclitaxel y docetaxel) actúan de forma específica sobre la fase de mitosis del ciclo celular.

333: e.....
 Cuando se administra quimioterapia es fundamental conocer la situación hematológica del paciente (hemograma, bioquímica), ya que puede ser necesario ajustar la dosis de quimioterapia o retrasar la administración. Evitar la extravasación especialmente cuando se administran citostáticos vesicantes. Siempre se requiere algún tipo de premedicación. Se recomienda normalmente utilizar vías centrales o reservorios, aunque se puede administrar también por vía periférica.

334: c.....
 La bleomicina se considera un citostático no irritante; por tanto, no son necesarias medidas específicas para el tratamiento de su posible extravasación. Son vesicantes: la actinomicina-D, amsacrina, antraciclina, alcaloides de la vinca, estreptozocina, estramustina, con los que habrá que extremar las precauciones durante su administración.

335: d

Los fármacos con actividad antitumoral incluye aquellos que actúan sobre el ADN, ARN o síntesis de proteínas, inhibidores de la mitosis, terapia hormonal, anticuerpos monoclonales, inmunomoduladores, etc.

336: a

El cisplatino es altamente nefrotóxico, por lo que es importante hidratar al paciente y controlar las concentraciones de creatinina para prevenir o detectar su posible aparición.



CAPÍTULO 57

337: d

En general, el riesgo de reacciones de hipersensibilidad es característico de todos los anticuerpos, en algunos casos se recomienda premedicación con antihistamínicos y/o corticoides para prevenirlas. Cualquier paciente con tratamiento inmunosupresor presentará riesgo de infecciones, por lo que se le recomendará su prevención y el tratamiento temprano en caso de producirse.

338: e

Anticuerpo monoclonal que actúa bloqueando el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y, por tanto, la activación de procesos proinflamatorios e inflamatorios.

339: e

Las reacciones de hipersensibilidad no son efectos adversos de los corticoides a corto ni a medio plazo. La candidiasis sí podría presentarse en pacientes a medio plazo si no se previene con antifúngicos.

340: b

Este anticuerpo monoclonal es el tratamiento de elección ante cualquier rechazo agudo de un órgano sólido trasplantado.

341: b

La rifampicina es un inductor enzimático de citocromo P-450 y, por lo tanto, potencia el metabolismo hepático de la ciclosporina, disminuyendo sus concentraciones plasmáticas. Es necesario monitorizar la ciclosporina para alcanzar las concentraciones deseadas.

342: d

Anticuerpo monoclonal que se emplea en profilaxis del rechazo agudo en trasplante junto a ciclosporina y corticoides.



CAPÍTULO 58

343: b

Está demostrado que sólo pasan la barrera placentaria aquellas sustancias cuyo peso molecular es inferior a 1.000 dalton.

344: a

Puesto que este enunciado es falso. No se aconseja antidiabéticos orales en el embarazo.

345: c

Tanto la doxilamina como la cilizina se pueden usar en el primer trimestre del embarazo sin que exista un aumento de los defectos congénitos.

346: c

Cuando el paracetamol se usa al final de la gestación no produce alteraciones funcionales en el feto.

347: d

En el caso de una trombosis del sistema nervioso profundo se podría utilizar heparina, puesto que no atraviesa la barrera placentaria.

348: b

La implantación de la placenta no influye para nada en el paso de las sustancias.



CAPÍTULO 59

349: e.....

La presencia de alimentos interfiere con la absorción de todos los fármacos citados.

350: c.....

En los niños, el riesgo de hepatotoxicidad por paracetamol es menor que en el adulto. El resto de los fármacos citados (metoclopramida, ácido valproico, atropina y morfina) son potencialmente más tóxicos en el niño que en el adulto.

351: e.....

La existencia de una capa córnea más delgada y el mayor grado de hidratación de la piel del recién nacido aumentan la absorción transcutánea de fármacos.

352: b.....

Se ha demostrado que las tetraciclinas alteran la formación del esmalte dental, por lo que están contraindicadas en el niño.

353: a.....

En los niños menores de 2 años, las inyecciones intramusculares deben administrarse en el vasto externo, ya que en esta localización existe menor riesgo de afectar a las estructuras neurovasculares, y este músculo está mejor desarrollado en el niño pequeño que el glúteo o el deltoides.

354: b.....

Los fármacos administrados por vía inhalatoria tienen una acción más rápida y menos efectos adversos que cuando se administran por vía oral. En los niños pequeños que no son capaces de coordinar la inhalación del aerosol con la inspiración se utilizan cámaras espaciadoras de inhalación, que ofrecen, además, la ventaja de que aumenta la cantidad de fármaco que llegan al bronquio. Los niños mayores de 5-6 años pueden aprender a utilizar inhaladores de polvo seco. Los nebulizadores se reservan para las crisis asmáticas graves.



CAPÍTULO 60

355: e.....

Todos los factores indicados influyen de una forma específica en el aumento de la incidencia de reacciones adversas a medicamentos y no sólo las alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.

356: d.....

Valorar la capacidad de aprendizaje y memoria, adaptar horarios y administración a las actividades cotidianas y elaborar claves que ayuden a una correcta identificación corresponderían a acciones recomendadas cuando se valoran las dificultades en el seguimiento y cumplimiento del tratamiento, pero es muy importante también respetar los patrones de descanso-sueño.

357: e.....

Es claro y manifiesto que tanto las modificaciones cualitativas de la masa orgánica como la disminución de concentración de albúmina plasmática inciden directamente en la distribución del fármaco cuando éste ya ha alcanzado la circulación sanguínea. No así el pH gástrico y la disminución del flujo sanguíneo intestinal, que tienen un papel relevante en la absorción.

358: d.....

Tanto las modificaciones biológicas, inherentes al propio proceso de envejecimiento, como los factores socioculturales en su conjunto, y relacionados entre sí, influyen en la respuesta del anciano a las medidas terapéuticas.

359: d.....

Las sulfonilureas, aunque se administren a dosis correctas, y sobre todo si se asocian a una deficiente ingesta de alimentos o al alcohol, pueden producir no sólo hipoglucemias leves, sino también algunas reacciones muy graves que pueden precisar tratamiento hospitalario.

360: e.....

Un estudio sociológico («El médico y la tercera edad») parece reflejar que el uso más frecuente de la automedicación es mayor entre la población anciana que en otros grupos de edad, y se asocia también a la pluripatología. Se detecta, además, un mayor consumo de ciertos fármacos en mujeres ancianas, y el porcentaje de automedicación es mayor entre los ancianos de un nivel cultural elevado.



CAPÍTULO 61

361: e.....

En los niños menores de 6 meses está contraindicada la emesis forzada.

362: a.....

El flumazenilo es el antídoto de las benzodiazepinas.

363: d.....

En una intoxicación por insecticidas organofosforados puede utilizarse como antídoto atropina y pralidoxima.

364: e.....

El soporte respiratorio, hemodinámico, neurológico y renal forman parte de las medidas generales ante un intoxicado.

365: a.....

El antídoto del paracetamol es la N-acetilcisteína.

366: a.....

En una intoxicación por derivados del petróleo no es útil la utilización de carbón activado.



CAPÍTULO 62

367: e.....**368: d**.....

La adrenalina es el fármaco de elección en el tratamiento del *shock* anafiláctico ya que antagoniza el efecto de la histamina produciendo vasoconstricción y broncodilatación.

369: a.....

La nitroglicerina es un fármaco que se degrada con la luz, por lo que debe protegerse de ésta.

370: e.....

La vía endotraqueal es una alternativa cuando no se ha logrado la canalización venosa para el aporte de fármacos como adrenalina, lidocaína y atropina, pero nunca para el bicarbonato sódico.

371: b.....

La heparina sódica se utiliza en el tratamiento del infarto agudo de miocardio por sus propiedades anticoagulantes.

372: e.....

CAPÍTULO 63

373: b.....

En un paciente asmático, los β -adrenérgicos son los fármacos de primera elección. El tratamiento se complementa con corticoides, y se puede añadir un anticolinérgico, aunque éstos tienen un efecto más tardío. En principio el tratamiento se puede ini-

ciar con inhaladores o con nebulizaciones. Sólo si no se dispone de ellos o el paciente no colabora, está justificado iniciarlo por vía intravenosa.

374: c.....

El mesna es un mucolítico muy potente, pero puede aumentar la broncoconstricción, por lo que siempre ha de administrarse con un broncodilatador (β_2). En una situación de crisis asmática grave debe obviarse, ya que puede agravar el cuadro.

375: c.....

Las concentraciones terapéuticas de la teofilina son muy estrechas, es conveniente controlarlas. Las concentraciones consideradas normales oscilan entre 10 y 20 $\mu\text{g/ml}$. Los efectos gastrointestinales sólo se producen por encima de los 20 $\mu\text{g/ml}$. En el tratamiento de la EPOC es conveniente administrar líquidos, de forma controlada, para facilitar la fluidificación de las secreciones. La oxigenoterapia se debe controlar con un oxímetro, manteniéndola al mínimo necesario.

376: c.....

Cuando se administran β -adrenérgicos y corticoides con cartuchos inhaladores, es conveniente administrar primero los β -adrenérgicos y, tras esperar unos minutos, administrar los corticoides, pues al estar el bronquio más dilatado, se inhalan mejor y producen un efecto más beneficioso sobre la pared bronquial.

377: d.....

Una adecuada hidratación es esencial para el buen funcionamiento celular y la prevención de la estasis venosa.

378: b.....

Siempre que se administran fibrinolíticos se debe administrar heparina para evitar el riesgo de que se formen nuevos trombos. Deberán controlarse los valores de coagulación.



CAPÍTULO 64

379: d.....

El alginato cálcico pertenece al grupo de los ficoloides obtenido de las algas pardas, por lo que no es un derivado del almidón. Tampoco está incluido en el grupo de los antisépticos. Tiene propiedades desbridantes, favorecidas por el grado de humedad de la úlcera. Tiene capacidad de asociarse en un mismo apósito a hidrogeles e hidrocoloides. Mediante un intercambio iónico sodio-calcio del exudado de la herida con las fibras de alginato, éstas se hinchan dando lugar a un gel, en el que los iones de calcio del apósito son sustituidos por los de sodio presentes en el exudado de la herida

380: c.....

Los apósitos hidrocapilares favorecen (no inhiben) el crecimiento del tejido de granulación. En las curas con apósitos hidrocoloides, al ser en ambiente húmedo, está indicado el uso del suero fisiológico. Las pomadas desbridantes (fibrinolíticas) producen la lisis de la fibrina, y están indicadas para reblandecer los tejidos desvitalizados y las costras. En una cura en ambiente húmedo, las células del tejido conjuntivo (fibroblastos) se multiplican activamente y son capaces de migrar más fácilmente sobre el exudado seroso de la dermis. Este desplazamiento del fibroblasto sin encontrar «obstáculos», como una costra o restos de tejidos desvitalizados, conlleva un aumento de la velocidad de la cicatrización y, por consiguiente, una disminución del tiempo de ésta. Los antisépticos tópicos, al ser muchos de ellos citotóxicos, producen un enlentecimiento de los mecanismos reparadores.

381: d.....

La característica principal de estos fármacos es que dan lugar a un fluido con un $\text{pH} = 6$ ligeramente ácido, capaz de inhibir la proliferación bacteriana en la lesión. Este medio húmedo originado favorece la fibrinólisis o destrucción de la escara, producida mediante un proceso autolítico con los exudados de la lesión. Los hidrocoloides pueden asociarse en el lecho ulceral con hidrogeles e incluso éstos pueden llevar incluidos en su composición los hidrocoloides. Puede suceder que por acción autolítica, tras los primeros cambios de apósitos, se produzca un agrandamiento del diámetro de la lesión, al eliminarse los tejidos necróticos, incluso los que aparentemente tenían un aspecto sano. Su uso en presencia de incontinencia está indicado, ya que la estanqueidad de estos apósitos impiden el contacto de heces y orina con el lecho ulceral.

382: e.....

Ante un paciente de estas características no está indicado un apósito con plata ni la limpieza con solución salina o agua oxigenada, puesto que no hay todavía úlcera ni infección. La povidona yodada y las friegas con alcohol alcanforado sobre la

zona de riesgo no son opciones recomendables porque pueden producir sequedad de la piel, con un aumento de su grosor, lo que puede desembocar en la aparición de grietas o estrías dérmicas, con el consiguiente peligro de ulceración. Por tanto, la respuesta correcta es aplicar ácidos grasos hiperoxigenados siguiendo las pautas de actuación para este producto.

383: d

Los polvos de antibióticos aparte del potencial peligro de sensibilización y que son rápidamente inactivados por el organismo, pueden dar lugar a emplastos que pueden convertirse en contacto con el exudado en grandes costras. Por otra parte, desconocemos si dicho antibiótico es efectivo, sin confirmar todavía la presencia de infección. Limpiar la lesión con suero fisiológico cada 5 días y el empleo de colágeno o ácido hialurónico en una herida susceptible de infección son pautas no adecuadas. Utilizaremos un apósito de alginato u otro que en su composición contenga la presencia de plata iónica, ya que éstos pueden aplicarse aun en presencia de infección; por ello es la opción más adecuada.

384: a

Los antisépticos muy potentes pueden ser citotóxicos sobre las células del tejido conjuntivo, pudiendo producir un retardo en el crecimiento de los tejidos y en caso de absorberse producir efectos sistémicos. No es adecuado el empleo de antibióticos sin signos clínicos de infección. El frío produce un enlentecimiento de la cicatrización, ya que las reacciones metabólicas suceden en el organismo a temperaturas próximas a 37 °C. Por tanto, limpiar con suero fisiológico y aplicar un apósito, atendiendo a las características de la úlcera, es la opción más eficaz.



CAPÍTULO 65

385: e

La responsabilidad y la motivación tanto del médico como de la enfermera son variables fundamentales que condicionan el resto de los factores derivados de la relación que se establece entre estos profesionales y el paciente. Las explicaciones dadas por los profesionales sanitarios sobre el tratamiento (importancia, dosis, efectos adversos) son imprescindibles para que el paciente comprenda y pueda seguir las recomendaciones.

386: b

Los métodos directos para medir el cumplimiento terapéutico se basan en determinar el fármaco o sus metabolitos, en algún líquido biológico del enfermo, asumiendo que esta determinación expresa que el enfermo lo ha tomado. Para llevarlo a cabo se requiere disponer de métodos de detección específicos, además de conocer la farmacocinética del fármaco.

387: e

Los métodos indirectos para medir el cumplimiento terapéutico se caracterizan por ser métodos sencillos, baratos y que reflejan en mayor o menor grado la conducta del paciente. Son los más útiles en la práctica clínica y tienen el inconveniente de ser subjetivos y sobreestimar el cumplimiento, con lo que identifican sólo a parte de los malos cumplidores.

388: c

El paciente sí puede falsear su respuesta debido a que quiere ser valorado positivamente por el personal sanitario y magnifica su cumplimiento terapéutico. En este test no se valoran las percepciones que el paciente tiene acerca de su enfermedad, como sí ocurre en el test de Batalla, pero sí la dificultad que puede tener el paciente en la toma de comprimidos, y de esta manera informarnos acerca del origen o las causas del posible incumplimiento.

389: c

Las enfermeras, tras la valoración de un paciente, emiten un juicio clínico que es el diagnóstico enfermero, lo que le lleva a realizar unas intervenciones para solucionar el problema o mitigar el problema identificado; estas intervenciones se pueden clasificar en tres grandes grupos: a) intervenciones relacionadas con actividades de la vida diaria; b) intervenciones de educación sanitaria, y c) intervenciones relacionadas con el medio ambiente terapéutico.

390: c

La comunicación se mejora con la utilización de frases cortas, máximo veinte palabras, nunca imperativas y culpabilizadoras y utilizando terminología adaptada al nivel sociocultural del paciente, así como trabajando habilidades sociales como la empatía.

ÍNDICE

ALFABÉTICO

A

- Abacavir, 467
 - Abciximab, 293
 - Acción sobre la mitosis sin afectar al ADN, 490
 - alcaloides de la vinca, 490
 - vinblastina, 490
 - vincristina, 490
 - vindesina, 490
 - vinorelbina, 490
 - taxanos, 490
 - docetaxel, 490
 - paclitaxel, 490
 - Acebutolol, 228
 - Acetiofenaco, 111
 - Acenocumarol, 294
 - Acetato
 - de ciproterona, 344
 - de mafenido, 385
 - Acetazolamida, 243
 - Acetilcolina, 48
 - Acetilsalicilato de lisina, 111
 - Acexamato de cinc, 277
 - Aciclovir, 464
 - Ácido
 - acético, 383
 - acetilsalicílico (ASS), 292
 - benzoico, 383
 - bórico, 383
 - e-aminocaproico, 297
 - flufenámico, 111
 - fólico, 304
 - fusídico, 557
 - láctico, 383
 - meclufenámico, 111
 - mefenámico, 111
 - nalidíxico, 419
 - niflúmico, 111
 - pipemídico, 419
 - polínico, 476, 477
 - tiaprofénico, 111
 - tranexámico, 297
 - Aclometasona, 310
 - Actinomicina-D, 490
 - Adalimumab, 127
 - Adefovir, 472
 - Adenosina, 216
 - Administración
 - de citostáticos, 491
 - de medicamentos, 2
 - vía
 - enteral, 3
 - bucolingual, 3
 - oral, 3
 - rectal, 3
 - parenteral, 4
 - intraarterial, 6
 - intraarticular, 6
 - intradérmica, 4
 - intra lingual, 6
 - intramuscular, 5
 - intrarraquídea, 6
 - intravenosa, 5
 - subcutánea, 4
 - respiratoria, 6
 - endotraqueal, 8
 - inhalación, 7
 - instilación, 7
 - tópica, 8
 - mucosa ocular, 8
 - ótica, 8
 - piel (vía cutánea), 8
 - Adrenalina, 59
 - Ahorrradores de K⁺, 228
 - Albendazol, 479
 - Aldosterona, 309
 - Alemtuzumab, 491
 - Alendronato, 356
 - Alizaprida, 278
 - Alopurinol, 367
 - Alprazolam, 153, 160
 - Alprostadilo intracavernoso, 338
 - Alquil sulfonatos, 489
 - Alteplasa, 296
 - Amantadita, 147, 472
 - Ambroxol, 271
 - Amilorida, 228
 - Aminas tricíclicas, 472
 - Aminoglutemida, 491
 - Amiodarona, 213
 - Amisulprida, 188
 - Amitriptilina, 170
 - Amlodipino, 230
 - Amorolfina, 460
 - Amoxicilina, 397
 - Ampicilina, 397
 - Amprenavir, 471
 - Amsacrina, 490
 - Anakinra, 127, 501
 - Analgésicos opiáceos, 99
 - opioides
 - mayores, 99
 - menores, 99
 - otros, 103
 - derivados
 - del alfentanilo, 105
 - del fentanilo, 105
 - del ramifentanilo, 105
 - del sufentanilo, 105
 - Analgésicos-antitérmicos y antiinflamatorios
 - no esteroideos, 109
 - inhibidores
 - de la COX-1/COX-2, 110
 - derivados del ácido
 - acético, 111
 - antranílico, 111
 - nicotínico, 111
 - propiónico, 111
 - oxicams, 111
 - paraminofenoles, 111
 - pirazonas, 111
 - salicilatos, 111
 - AAS, 111
 - selectivos de la COX-2, 110
 - celecoxib, 111
 - etoricoxib, 111
 - lumiracoxib, 111
 - nabumetona, 111
 - nimesulida, 111
 - parecoxib, 111
 - rofecoxib, 111
 - valdecoxib, 111
- Anastrozol, 491
- Androstenediona, 309
- Anestésicos
 - coadyuvantes, 89
 - generales, 203
 - y coadyuvantes, 92
 - intravenosos y coadyuvantes
 - etomidato, 94
 - ketamina, 94
 - propofol, 95
 - tiopental sódico, 92
 - por inhalación, 90, 89
 - locales, 81
 - asociación
 - bicarbonato 1 molar, 81
 - vasoconstrictores, 81
- Anfetamina, 61
- Anfotericina B, 453, 478
- Angina de pecho, 537
 - tratamiento, 537
 - analgésicoa, 539
 - ansiolíticos, 539
 - antagonistas del calcio, 539
 - antiagregantes plaquetarios, 539
 - anticoagulantes, 539
 - bloqueadores beta, 539
 - vasodilatadores, 539
- Anistreplasa, 296
- Ansiolíticos, 152
 - benzodiazepinas, 152
 - bupiriona, 154
 - otros, 155
- Antagonistas de los receptores
 - H₁ de la histamina, 72
 - primera generación, 72
 - segunda generación, 72
 - H₂, 74
 - H₃, 75
- Antiácidos, 275

- Antiácidos (*cont.*)
 anticolinérgicos, 277
 inhibidores
 de la bomba de protones, 276
 de la secreción ácida, 275-276
 anticolinérgicos, 275
 antihistamínicos H₂, 275-276
 inhibidores de la bomba protónica, 275
 neutralizantes de la secreción ácida, 275, 277
 antiácidos, 275, 277
 protectores de la mucosa, 277
- Antianémicos, 301
 factores de crecimiento eritropéctico, 305
 tratamiento
 de la anemia ferropénica, 301
 de las anemias macrocíticas, 304
- Antianginosos, 219
 antagonistas del calcio, 222
 bloqueadores β , 221
 nitratos, 220
 nitritos, 220
 otros, 222
- Antiarrítmicos, 209
 clase
 I, 210
 IA, 210
 IB, 212
 IC: propafenona, 213
 II: bloqueadores β , 213
 III, 213
 IV: antagonistas del calcio, 216
 otros, 216
- Antibióticos
 aminoglucósidos, 425
 monitorización de las concentraciones
 plasmáticas, 430
 antitumorales, 489
 de amplio espectro, 435
 macrólidos, 413
 de 14 anillos, 414
 de 15 anillos, 414
 de 16 anillos, 414
 otros, 441
 estreptograminas, 444
 glucopéptidos, 441
 lincosamidas, 443
 oxazolidinonas, 444
- Anticoagulantes o hemorrágicos
 antiagregantes plaquetarios, 292
 antagonistas del complejo
 glucoproteína IIb/IIIa, 293
 inhibidores
 de las ciclooxigenasas, 292
 de los mecanismos dependientes del
 adenosindifosfato (ADP), 292
 moduladores de los mecanismos
 relacionados con el AMPc
 y el CMPC, 293
 anticoagulantes, 293
 concentrados de inhibidores de la
 coagulación, 296
 fibrinolíticos, 295
 heparina corriente o no fraccionada,
 293
 heparinas fraccionadas, 293
 heparinas de bajo peso molecular
 (HBPM), 293
 inactivadores de la trombina, 294
 orales, 294
 hemostáticos o precoagulantes, 297
 adhesivo fisiológico de fibrina, 297
 concentrado de los factores de la
 coagulación, 297
 hemostáticos
 locales, 297
 sistémicos, 297
 inhibidores de la fibrinólisis, 297
 láminas de gelatina, 297
 plaquetas que promueven la
 formación de fibrina, 297
 plasma fresco congelado, 297
 vitamina K, 297
 procoagulantes, 297
- Anticolinérgicos, 53
 antagonistas muscarínicos, 53
 bloqueadores
 ganglionares, 54
 neuromusculares, 54
- Anticonceptivos farmacológicos, 343
 composición, 344
 estrógenos, 344
 gestágenos, 344
 preparados
 con estrógenos, 343
 y progestágenos combinados
 estrógenos de aplicación
 transdérmica, 344
 formas de absorción lenta, 344
 gestágenos de aplicación
 transdérmica, 344
 píldora mensual, 343
 preparados bifásicos, 343
 preparados monofásicos, 343
 preparados secuenciales, 343
 preparados trifásicos, 343
 con gestágenos
 solos, 344
 unitarios, inyecciones mensuales
 de gestágenos de acción
 prolongada, 344
 unitarios, inyecciones trimestrales
 de gestágenos de acción
 prolongada, 344
 unitarios, minipíldora, 344
 unitarios, otros sistemas de
 liberación continuada, 344
 unitarios, 344
 progestágenos combinados, 343
 tratamientos poscoitales, 344
 píldora del día después, 344
- Antidepresivos, 155, 167
 inhibidores
 de la monoaminoxidasa, 168
 no selectivos de la recaptación
 de monoaminas, 169
 selectivos de la recaptación
 de noradrenalina, 173
 y serotonina, 172
 de serotonina, 172
 otros, 173
 tricíclicos, 61
- Antidiarreicos, 286
 inhibidores de la motilidad, 286
 microorganismos antidiarreicos, 287
Bifidobacterium bifidum, 287
Lactobacillus acidophilus, 287
Saccharomyces boulardii, 287
 modificadores del transporte
 electrolítico, 287
- Antieméticos, 278
 bloqueadores de receptores
 de la histamina H₁, 279
 serotoninérgicos (5-HT₃), 279
 neurolépticos, 278
 ortopramidas, 278
 otros, 279
- Antiepilépticos, 131
 antiepilépticos nuevos, 136
 benzodiazepinas, 136
 carbamacepina, 135
 etosuximida, 135
 fenitoína, 132
 fenobartibal, 134
 monitorización de las concentraciones
 plasmáticas, 139
 primidona, 134
 retirada del tratamiento con
 antiepilépticos, 139
 tratamiento antiepiléptico en grupos
 especiales, 138
 ancianos, 138
 embarazo, 138
 niños, 138
 valproato, 135
- Antifúngicos, 453
 sistémicos, 453
 tópicos, 460
- Antigotosos, 367
 antiinflamatorios no esteroideos (AINE),
 369
 colchicina, 369
 corticoides, 369
 inhibidores de la uricosíntesis, 367
 uricolíticos, 370
 uricosúricos, 368
- Antihelmínticos, 479
 fármacos activos sobre
 cestodos, 479
 nematodos, 479
 trematodos, 479
- Antihipertensivos, 227
 antagonistas
 de los receptores específicos de la
 angiotensina II (ARA-II), 231
 del calcio, 230
 derivados
 de bezotiazepinas, 230
 de la dihidropiridina, 230
 de las fenilalquilaminas, 230
- diuréticos, 228
 de asa, 228
 de techo alto, 228
 de techo bajo, 228
 inhibidores
 adrenérgicos, 228
 bloqueadores
 alfa, 229
 betaadrenérgicos, 228
 centrales, 229
 otros activadores α_2 -adrenérgicos
 centrales, 229
 α -metildopa, 229
 de la enzima de conversión de la
 angiotensina, 230
 periféricos, 230
 pasos en el tratamiento de la
 hipertensión, 233
 vasodiladores directos, 232

Antihistamínicos, 156
 Antiinflamatorios, 257, 265
 antileucotrienos, 266
 cromonas, 267
 glucocorticoides, 265
 no esteroideos, 109
 Antimoniato de meglumina, 478
 Antineoplásicos, 487
 otros, 491
 Antipalúdicos, 125
 Antiparasitarios externos, 480
 capitis, 480
 escabiosis, 480
 fármacos activos
 en el tratamiento de la sarna, 480
 en las pediculosis, 480
 pubis, 480
 Antiparkinsonianos, 143
 agonistas dopaminérgicos, 146
 antimuscarínicos de acción central, 147
 inhibidores
 de la catecol-orto-metiltransferasa (COMT), 147
 de la dopa-decarboxilasa, 146
 de la monoaminooxidasa B, 147
 levodopa, 144
 liberadores presinápticos de dopamina, 147
 Antiprotozoarios, 475
 infecciones
 por ciliados, 477
 por esporozoos, 476
 neumocistosis, 476
 toxoplasmosis, 476
 por flagelados, 478
 compuestos de antimonio
 pentavalente, 478
 tricomoniasis, 479
 tripanosomiasis, 478
 por sarcodina, 477
 amebicidas
 intestinales, 477
 titulares, 477
 Antipsicóticos, 187
 atípicos o de segunda generación, 188
 típicos, clásicos o de primera generación, 188
 Antirreumáticos, 123
 antiinflamatorios no esteroideos, 124
 fármacos
 de primera línea, 124
 de segunda línea, 126
 glucocorticoides, 124
 modificaciones de la respuesta biológica al TNF- α E IL-1, 126
 Antisépticos, 381
 ácidos, 383
 agentes oxidantes, 385
 alcoholes, 383
 aldehídos, 383
 biguanidas, 384
 fenoles, 384
 halogenados, 384
 compuestos
 clorados, 384
 yodados, 384
 metales pesados, 385
 compuestos
 de cinc, 385
 de mercurio, 385

 de plata, 385
 otros, 385
 tensoactivos catiónicos, 385
 Antiserotonínicos, 75
 antagonistas
 5-HT₁, 76
 5-HT₂, 76
 5-HT₃, 76
 5-HT₄, 76
 5-HT₇, 76
 Antitrombina-III, 296
 Antituberculosos, 447
 uso clínico, 449
 alternativas al tratamiento estándar, 449
 tratamiento estándar, 449
 Antitusígenos, 257, 268
 expectorantes, 270
 fármacos
 mucoactivos, 270
 mucoactivos: mucolíticos
 y expectorantes, 271
 mucolíticos, 270
 opiáceos, 269
 Antivíricos, 463
 antigripales, 471
 inhibidores de la neuraminidasa, 472
 antiherpesvirus, 463
 análogos
 de los nucleósidos, 463
 de los pirofosfatos, 466
 antirretrovirales, 467
 inhibidores
 de la fusión, 471
 de la proteasa, 470
 de la transcriptasa
 análogos de nucleósidos (ITIAN), 467
 inversa, 467
 no análogos de nucleósidos (ITINN), 470
 otros, 472
 tratamiento de la hepatitis crónica, 472
 análogos
 de nucleósidos, 472
 de nucleótidos, 472
 tratamiento de la hepatitis crónica, 472
 Antraciclinas, 489
 Antralina, 386
 Apomorfina, 338
 Aripiprazol, 189
 Arteméter, 481
 Artesunato, 481
 Asma, 546
 tratamiento
 farmacológico, 547
 antibióticos, 548
 bromuro de ipratropio, 548
 broncodilatadores
 anticolinérgicos, 548
 β_2 -adrenérgicos, 547
 glucocorticoides, 548
 metilxantinas, 548
 sulfato de magnesio, 548
 teofilina, 5484
 general, 547
 hidratación, 547
 oxigenoterapia, 547
 Atazanavir, 471
 Atenolol, 66, 228

Atorvastatina, 363
 Atosibán, 347
 Atovacuona, 477
 Atovfacuona, 476
 Atracurio, 54
 Atropina, 53
 Azapropazona, 111
 Azatioprina, 126, 500
 Azelastina, 72
 Azitromicina, 414, 477
 Azlocilina, 397
 Azoles, 455

B

Bacitracina, 558
 Beclometasona, 266, 310
 Bemiparina, 293
 Benazeprilo, 230
 Benextramina, 65
 Benopropeno, 111
 Benserazida, 68, 146
 Bentazepam, 153
 Benzbromarona, 368, 369
 Benznidazole, 508
 Betaadrenérgicos, 229
 Betametasona, 310
 Betanecol, 48
 Betanidina, 230
 Bezafibrato, 362
 Bicalutamida, 336
 Biguanidas, 329
 Bisacodilo, 284
 Bisoprolol, 66, 228
 Bitionol, 479
 Bleomicina, 490
 Bloqueadores
 adrenérgicos, 65
 acción directa, 65
 antagonistas de los receptores
 α , 65
 β (bloqueadores β), 66
 indirectos o presinápticos, 67
 inhibidores
 de la liberación de catecolaminas, 68
 de la síntesis de catecolaminas, 67
 del almacenamiento de catecolaminas, 68
 reserpina, 68
 α -metildopa, 68
 α -metiltirosina, 68
 betaadrenérgicos, 156
 Bortezomib, 491
 Bretillo, 68
 Brivudina, 464
 Bromazepam, 153, 160
 Bromocriptina, 65, 146, 347
 Broncodilatadores, 257-258
 adrenérgicos o simpaticomiméticos, 258
 anticolinérgicos, 261
 derivados xantínicos, 263
 teofilina, 263
 Brotizolam, 160
 Budesonida, 266, 310
 Buprenorfina, 99, 104
 Buserelina, 491
 Busulfán, 489

Butibufeno, 111
Butoxamina, 66

C

Cabergolina, 146
Calamina, 386
Calcitonina, 355
Candesartán, 231
Capecitabina, 489
Capreomicina, 449
Captopril, 230
Carbacol, 48
Carbamacepina, 182
Carbarilo, 480
Carbenicilina, 397
Carbenoxolona, 278
Carbidopa, 68, 146
Carbimazol, 319, 320
Carbón absorbente, 287
Carboplatino, 489
Carboxipenicilinas, 397
Carmustina, 488
Carteolol, 66, 228
Carvedilol, 67, 229
Caspofungina, 458
Catecolaminas, 203
Cefacetilo, 406
Cefaclor, 406
Cefadroxilo, 406
Cefalexina, 406
Cefaloglicina, 406
Cefaloridina, 406
Cefalosporinas, 405
 cuarta generación, 406
 primera generación, 406
 orales, 406
 parenterales, 406
 segunda generación, 406
 orales, 406
 parenterales, 406
 tercera generación, 406
 parenterales, 406
Cefalotina, 406
Cefamandol, 406
Cefapirina, 406
Cefazolina, 406
Cefepima, 406
Cefmenoxima, 406
Cefmetamet (v.p., v.o.), 406
Cefmetaxol, 406
Cefminox, 406
Cefonicida, 406
Cefoperazona, 406
Ceforanida, 406
Cefotaxima, 406
Cefotetan, 406
Cefotima, 406
Cefoxitina, 406
Cefozidima, 406
Cefpiramida, 406
Cefpiroma, 406
Cefradina (v.p., v.o.), 406
Cefsulodina, 406
Ceftazidima, 406
Ceftizoxima, 406
Ceftriaxona, 406
Cefuroxima, 406
 acetilo, 406

Celiprolol, 66, 228
Cetiricina, 72
Cetuximab, 491
Ciclofosfamida, 126, 488, 500
Ciclopirox, 460
Cicloserina, 449
Ciclosporina, 126, 499
Cidofovir, 464
Cilazapril, 230
Cimetidina, 74, 276
Ciprofloxacino, 419
Ciproterona, 336, 491
Cisternas, 271
Citalopram, 172
Citarabina, 489
Citostáticos, 500
Citrato de sildenafil, 337
Cladribina, 489
claritromicina, 414
Cleboprida, 278
Clindamicina, 443, 476, 477
Clobazam, 136, 153
Clobenpropir, 75
Clobetasol, 310
Clofacimina, 391
Clomipramina, 170
Clonazepam, 136, 160
Clonidina, 59, 68, 229
Clonixina, 111
Clopidrogel, 293
Cloracepato, 160
Clorambucilo, 488
Cloranfenicol, 435, 437
Clorzepato dipotásico, 153
Clordiazepóxido, 153
Clorheridina, 384
Cloritromicina, 477
Cloro, 384
Cloroquina, 125, 481
Clorpromazina, 188
Clortalidona, 228, 240
Clortetraciclina, 435
Clotiazepam, 153
Cloxacilina, 397
Clozapina, 188
Cobalamina, 304
Cocaína, 61
Codeína, 99, 103, 269
Colecalciferol, 353
Colestipol, 362
Colestiramina, 362
Corticoides, 309
 andrógenos, 309
 glucocorticoides, 309-310
 mineralcorticoides, 309
Cortisol, 309, 310
Cortisona, 310
Cortivasol, 310
Cotrimoxazol, 476
Crioprecipitado, 297
Cromatomitón, 480
Cromoglicato disódico, 75, 267
Cumplimiento terapéutico, 569
 cuidados de enfermería, 575
 definiciones, 569
 estrategias para mejorar el
 cumplimiento, 574
 métodos para medir el cumplimiento,
 571
 directos, 571

indirectos, 571
variables que influyen en el
incumplimiento, 570

D

Dacarbazina, 489
Dalfopristina, 444
Dalteparina, 293
Dapsona, 390
Darbepoetina, 305
Daunorubicina, 489
Deflazacort, 310
Delavirdina, 470
Demeclociclina, 435
Deshidroemetina, 477
Deshidroepiandrosterona, 309
Desloratadina, 72
Desoxicorticosterona, 309
Desoximetasona, 310
Dexametasona, 310, 491
Dextrometorfano, 269
Dextropropoxifeno, 99, 103
Diamidinas, 478
Diazepam, 136, 153, 160
Diazóxido, 232
Diclofenaco, 111
Diclorisona, 310
Didanosina, 468
Difenhidramina, 72
Diflorasona, 310
Diflucortolona, 310
Diflunisal, 111
Digoxina, 204
Dihidroartemisina, 481
Dihidrocodeína, 99, 103
Dihidroergotamina, 65
Dihidrotestosterona, 335
Diloxánido-furoato, 477
Diltiazem, 230
Dimenhidrinato, 279
Dinitrato de isosorbida, 220
Dinoprost, 347
Dinoprostona, 347
Dipiridamol, 293
Diritromicina, 414
Disfunción eréctil, tratamiento, 337
 inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5
 (PDE-5), 337
Diuréticos, 239
 de eficacia media, 240, 241
 de eficacia ligera, 240, 243
 ahorradores de potasio, 243
 inhibidores de la anhidrasa carbónica,
 243
 osmóticos, 244
 de techo
 alto o de máxima eficacia, 240
 bajo o eficacia media, 240
Dobutamina, 59
Docusato sódico, 284
Domperidona, 278
Donepezilo, 48
Dormoterol, 260
Dosmalfato, 277
Dosulepina, 170
Doxazosina, 65
Doxepina, 170
Doxilamina, 72, 279

Doxorubicina, 489
 Drogo dependencias
 clasificación de las principales sustancias
 de abuso, 198
 alcohol, 198
 benzodiacepinas, 199
 cannabis sativa, 200
 cocaína, 200
 opiáceos, 199
 tabaco, 200
 conceptos generales, 197
 dependencia, 197
 intoxicación aguda, 197
 síndrome de abstinencia, 197
 tolerancia, 197
 vías de administración de drogas, 197
 Droxicam, 111
 D-tubocurarina, 54
 Duloxetine, 172

E

Ebastina, 72
 Ecotiopato, 48
 Edema pulmonar agudo, 537
 Edrofonio, 48
 Efavirenz, 470
 Efedrina, 61
 Eflernitina, 478
 Elcatonina, 355
 Embarazada, peculiaridades terapéuticas,
 505
 Eméticos, 279
 apomorfina, 279
 jarabe de ipecacuana, 279
 Emetina, 477
 Emtricitabina, 468
 Enalaprilato, 230
 Enalapril, 230
 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 (EPOC), tratamiento, 544
 aminofilina, 544
 antibióticos, 545
 bromuro de ipratropio, 544
 broncodilatadores, 544
 diuréticos, 546
 glucocorticoides, 546
 otros tratamientos, 546
 oxigenoterapia, 544
 salbutamol, 544
 terbutalina, 544
 Enfuvirtida, 471
 Enoxacino, 419
 Enoxaparina, 293
 Entacapone, 147
 Epipodofilotoxinas, 490
 Epirubicina, 489
 Eprosartán, 231
 Eptifibatida, 293
 Ergobasina, 347
 Ergocalciferol, 353
 Ergometrina, 65
 Ergonovina, 347
 Ergotamina, 65
 Eritromicina, 414
 Eritropoyetina
 (EPO-rh), 305
 humana, 305
 Erlotinib, 491

Ertapenem, 400
 Escitalopram, 172
 Escopolamina, 53
 Esmolol, 66, 228
 Esomeprazol, 276
 Espiramicina, 414
 Espirapril, 230
 Espironolactona, 228, 336
 Estavudina, 468
 Estibogluconato sódico, 478
 Estimulantes
 adrenérgicos, 59
 de acción
 directa, 59
 indirecta, 61
 mixta, 61
 derivados, 61
 colinérgicos, 47
 colinomiméticos de acción
 directa, 48
 indirecta, 48
 Estramustina, 488
 Estreptocinasa, 296
 Estreptograminas, 441
 Estreptomina, 426, 449
 Estreptozocina, 488
 Estroncio, 357
 Etambutol, 448
 Etanercept, 126, 501
 Etanol, 383
 Etidronato, 356
 Etilenoiminas, 489
 Etinilestradiol, 344
 Etodolaco, 111
 Etopósido, 490
 Eutimizantes, 179
 ácido valproico, 183
 antipsicóticos atípicos, 184
 litio, 179
 oxcarbacepina, 183
 Everolimus, 500
 Exemestano, 491
 Expectorantes, 257
 Extravasación de citostáticos, 493
 Ezetimiba, 364

F

Famciclovir, 464
 Famotidina, 74, 276
 Farmacocinética clínica, 11
 Farmacología
 de la disfunción eréctil, 335
 del calcio, 351
 bisfosfonatos, 355
 calcitonina, 355
 otros compuestos, 356
 moduladores selectivos de los
 receptores de estrógenos, 356
 preparados farmacológicos de calcio,
 352
 vitamina D, 353
 del páncreas endocrino, 325
 acarbosa, 331
 antidiabéticos orales, 328
 hormonas pancreáticas, 326
 tipos de insulina, 326
 inhibidores de la α -glucosidasa, 331
 del tiroides, 319

antitiroideos, 319-320
 hormonas tiroideas, 319
 uterina, 345
 alcaloides ergóticos, 347
 oxitocina, 345
 prostaglandinas, 347
 PGE², 347
 PGF_{2 α} , 347
 relajantes, 347
 Fármacos que actúan sobre
 el ADN, 487
 ARN y síntesis de proteínas
 antibióticos antitumorales, 489
 otros antibióticos, 490
 antimetabolitos, 489
 análogos de adenosina, 489
 análogos de la pirimidina, 489
 análogos de purina, 489
 antagonistas del ácido fólico, 489
 enzimas, 490
 inhibidores
 de comptotecinas, 490
 de la topoisomerasa, 490
 de la topoisomerasa I
 o camptotecinas, 490
 de la topoisomerasa II, 490
 de la topoisomerasa II o
 epipodofilotoxinas, 490
 otros, 490
 platinos, 489
 sustancias alquilantes, 488
 melfalan, 488
 el ARN, 487
 la síntesis de proteínas, 487
 Farmacovigilancia, 30
 métodos, 31
 estudios
 de vigilancia poscomercialización
 (post-marketing surveillance), 34
 observacionales, 34
 fusión de registros clínicos, 34
 métodos de vigilancia intensiva, 34
 monitorización de acontecimientos
 relacionados con la prescripción, 34
 sistemas de notificación espontánea, 31
 tarjeta amarilla, 31
 Febuxostat, 368
 Felbamato, 138
 Felodipino, 230
 Fenofenilo, 111
 Fenibutazona, 111
 Fenilefrina, 59
 Fenofibrato, 362
 Fenol, 384
 Fenotiazidas, 278
 Fenoxibenzamina, 65
 Fentanilo, 99, 105
 Fentolamina, 65
 Filicol, 362
 Flavonoides, 297
 Flucitosina, 458
 Fludarabina, 489
 Fluidoterapia, 247
 coloides, 248
 albúmina, 248, 250
 dextrano, 248, 250
 gelatina, 244, 250
 hidroxietilalmidón, 244, 250
 cristaloides, 248
 bicarbonato sódico 1/6M, 249

- Fluidoterapia (*cont.*)
 glucosa
 10%, 249
 20%, 249
 40%, 249
 5%, 249
 glucosilino 0, 33%, 249
 lactato de Ringer, 267
 NaCl
 NaCl
 0,3%, 249
 0,49%, 249
 0,9%, 249
 2%, 249
 soluciones
 electrolíticas
 hipertónicas, 249
 hipotónicas, 249
 normotónicas, 249
 no electrolíticas
 hipertónicas, 249
 normotónicas, 249
 suero fisiológico, 249
 monitorización en fluidoterapia, 250
 principales trastornos hidroelectrolíticos,
 251
 alteraciones en el equilibrio
 del potasio, 252
 del sodio, 251
 hipernatremia, 252
 hiperpotasemia ($K^+ > 5$ mEq/l), 252
 hiponatremia ($Na^+ < 135$ mEq/l), 251
 hipopotasemia, 252
 Flumazenilo, 153
 Flumetasona, 310
 Flunitrazepam, 160
 Fluocinolona, 310
 Fluocinónido, 311
 Fluocortina, 311
 Fluocortolona, 311
 Fluorometolona, 311
 Fluorouracilo, 489
 Fluoruro sódico, 356
 Fluoxetina, 172
 Flupamesona, 311
 Fluprednisolona, 311
 Flurazepam, 160
 Flurbiprofeno, 111
 Fluritromicina, 414
 Flurosemda, 228
 Flutamida, 336, 491
 Fluticasona, 266, 311
 Fluvastatina, 363
 Fluvoxamina, 172
 Fondaparinux, 549
 Formaldehído, 383
 Formas farmacéuticas, 1
 emulsión, 2
 especiales, 2
 cartuchos presurizados, 2
 dispositivos de polvo seco, 2
 jeringas precargadas, 2
 nebulizadores, 2
 parches, 2
 sólidos, 1
 cápsulas, 2
 comprimidos, 1
 grageas, 2
 sobres, 2
 soluciones, 2
 ampollas, 2
 gotas, 2
 jarabe, 2
 vial, 2
 suspensiones, 2
 gel, 2
 loción, 2
 pasta, 2
 pomada, 2
 supositorio, 2
 Formestano, 491
 Formoterol, 59
 Foscarmet, 466
 Fosfosal, 111
 Fulvestrant, 490
 Furazolidona, 478
 Furosemda, 240
- G**
- Gabapentina, 137, 183
 Galantamina, 48
 Ganciclovir, 464
 Garenoxacino, 419
 Gefitinib, 491
 Gemcitabina, 489
 Gemfibrozil, 362
 Gemtuzumab, 491
 Gentamicina, 426
 Gestodeno, 344
 Giardiasis, 478
 Glicerol, 284
 Glucagón, 328
 Glucopéptidos, 441
 Glucósidos cardíacos, 203
 Glutaraldehído, 383
 Goserelina, 491
 Granisetron, 76, 279
 Griseofulvina, 455
 Guanadrell, 230
 Guanetidina, 68, 230
 Guanfacina, 229
- H**
- Halazepam, 153
 Halcinónido, 311
 Halometasona, 311
 Haloperidos, 188
 Hemorrágicos, 291
 Heparinas, 549
 Hexaclorofeno, 384
 Hidralazina, 232
 Hidroclorotiazida, 228, 240
 Hidrocortisona, 309-310
 Hidroxicloroquina, 125
 Hidroxiurea, 490
 Hierro, 302
 Hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum* L.), 173
 Hipnóticos, 159
 benzodiacepínicos, 159
 de acción
 corta, 160
 larga, 160
 muy corta, 160
 no benzodiacepínicos, 160
 Hipolipemiantes, 361
 estatinas, 363
 fibratos, 362
 inhibidores
 de la absorción de colesterol, 364
 de la HMG-CoA reductasa, 363
 otras sustancias hipolipemiantes, 364
 resinas secuestradoras de ácidos biliares,
 362
 Homatropina, 53
 Hormonas sexuales masculinas, 335
 andrógenos, 335
 antiandrógenos, 336
 inhibidores de la 5- α -reductasa, 336
- I**
- Ibuprofeno, 111
 Ictamol, 386
 Idarubicina, 489
 Ifosfamida, 488
 Iloprost, 293
 Imatinib, 491
 Imidazólicos, 460
 Imipenem, 400
 Imipramina, 169-170
 Imputabilidad de efectos adversos, 35
 Indapamida, 228
 Indinavir, 471
 Indometacina, 111
 Infarto agudo de miocardio, tratamiento,
 538
 analgésicos, 539
 antiagregantes plaquetarios, 539
 anticoagulantes, 539
 bloqueadores beta, 539
 fibrinolíticos, 539
 IECA, 539
 vasodilatadores, 539
 Infliximab, 127
 Inhibidores
 de la liberación de histamina, 75
 de la monoaminoxidasa, 61
 de las betalactamasas, 400
 carbapenemes, 400
 Inmunosupresores, 498
 anticuerpos, 498
 anticuerpos
 monoclonales, 498
 policlonales, 499
 antilinfocíticas, 499
 antitumorales, 499
 globulinas, 499
 infliximab, 498
 muromonab-CD3, 498
 clucocorticoides, 500
 fármacos que se unen a inmunofilinas, 499
 inhibidores
 de la calcineurina, 499
 de la mTOR, 500
 medicamentos que interfieren con la
 división celular, 500
 nuevos, 501
 Inmunoterapia, 491
 anticuerpos monoclonales, 491
 interferones α y β , 491
 interleucinas, 491
 vacuna BCQ, 491
 Inotrópicos, 203
 estimulantes cardíacos o inotrópicos

Inotrópicos (*cont.*)
 positivos, 203
 inhibidores cardíacos o inotrópicos
 negativos, 203
 antiarrítmicos, 203
 bloqueadores betaadrenérgicos, 203
 hipnóticos, 203
 parasimpaticomiméticos, 203
 Insuficiencia cardíaca aguda y edema
 pulmonar agudo, tratamiento, 537
 antagonistas del Ca²⁺, 537
 disminución
 de la poscarga, 537
 de la precarga, 537
 diuréticos, 537
 dopamina, 537
 fármacos inotrópicos, 537
 inhibidores de la enzima de conversión
 de la angiotensina, 537
 mejorar la contractilidad, 537
 morfina, 537
 soporte respiratorio, 537
 vasodilatadores tipo antagonistas del
 Ca²⁺, 537
 venodilatadores, 537
 Insulina, 326
 Interacciones de fármacos, 39
 farmacocinéticas, 40
 farmacodinámicas, 40, 43
 antagonismo, 43
 sinergismo, 43
 incompatibilidades farmacéuticas, 40
 Interferones, 472
 α, 472
 β, 472
 Iodoquinol, 477
 Ipratropio, 53, 261
 Irbesartán, 231
 Irinotecán, 490
 Isoflurano, 90
 Isoniazida, 448
 Isonixina, 111
 Isoprenalina, 59
 Isopropanol, 383
 Isradipino, 230
 Ivermectina, 479

J

Josacina, 414

K

Kanamicina, 426
 Ketanserida, 76
 Ketazolam, 153, 160
 Ketoprofeno, 111
 Ketorolaco, 111

L

Labetalol, 67, 229
 Lacidipino, 230
 Lactitol, 285
 Lactulosa, 285
 Lamivudina, 468
 Lamotrigina, 136, 184

Lansorazol, 276
 L-asparaginasa, 490
 Laxantes, 283
 derivados de azúcares, 285
 drásticos, 284
 emolientes, 284
 (suavizantes o lubricantes del
 contenido fecal), 284
 estimulantes, 284
 drásticos, 284
 incrementadores del bolo intestinal, 284
 plantado ovata, 284
 salvado de trigo, 284
 lubricantes del contenido fecal, 284
 osmóticos
 orales, 285
 sales
 de magnesio, 285
 de sodio, 285
 salinos, 285
 suavizantes del contenido fecal, 284
 L-Dopa, 61
 Leflunomida, 124, 501
 Leishmaniosis, 478
 Lepirudina, 294
 Letrozol, 491
 Leuprolide, 491
 Levetiracetam, 138
 Levofloxacin, 419
 Levonorgestrel, 344
 Lidocaína, 212
 Lincomicina, 443
 Lincosamidas, 441
 Lindano, 480
 Linestrenol, 344
 Linezolid, 444
 Liposomal, 489
 Lisinopril, 230
 Lomustina, 488
 Loperamida, 286
 Lopinavir, 471
 Loprazolam, 160
 Loratadina, 72
 Lorazepam, 153, 160
 Lormetazepam, 160
 Lornoxicam, 111
 Losartán, 231
 Lovastatina, 363
 L-tiroxina, 319
 (T₄), 319

M

Malathión, 480
 Manitol, 244
 Maprotilina, 170
 Mebendazol, 479
 Mecanismos de aparición de reacciones
 adversas, 34
 dependientes del fármaco (relacionadas
 con la dosis), 34
 efectos
 colaterales (*side effects*), 34
 secundarios, 34
 no relacionados con la dosis, 35
 dependencia de fármacos, 35
 reacciones
 alérgicas o inmunológicas, 35
 idiosincrásicas, 35

situaciones especiales, 35
 carcinogénesis, 35
 embarazo, 35
 Mecloretamina, 488
 Meclozina, 279
 Medazepam, 160
 Medroxiprogesterona, 344
 Megestrol acetato, 490
 Meglitinidas, 330
 Melarsoprol, 478
 Meloxicam, 111
 Mercaptopurina, 489
 Meropenem, 400
 Mesalazina, 287
 Metacolina, 48
 Metadona, 99, 104
 Metamizol, 111
 Metformina, 329
 Meticilina, 397
 Metildigoxina, 204
 Metilergobasina, 347
 Metilergonovina, 347
 Metilprednisolona, 311, 491
 Metimazol, 319, 320
 Metoclopramida, 278
 Metoprolol, 66, 228
 Metotrexato, 124, 489, 501
 Metronidazol, 477-479
 Mexiletina, 213
 Mezlocilina, 397
 Mianserina, 170
 Micofenolato mofetilo, 501
 Midazolam, 160
 Midecamicina, 414
 Miglitol, 331
 Minoxidilo, 232
 Mirtazapina, 174
 Misoprostol, 278, 347
 Mitomicina, 490
 Mitotano, 490
 Mitoxantrona, 490
 Mivacurio, 54
 Moclobemida, 168
 Modificaciones de las concentraciones
 de serotonina, 69
 Molsidomina, 222
 Mometasona, 311
 Monobactámicos, 400
 aztreonam, 400
 Mononitrato de isosorbida, 220
 Montelukast, 266
 Morfina, 99, 100
 Mostazas nitrogenadas, 488
 Moxalactam, 406
 Moxifloxacin, 419
 Mucolíticos, 257
 Mupirocina, 557
 Muscarina, 48

N

Nadolol, 66
 Nadroparina, 293
 Nafcilina, 397
 Naftifina, 460
 Naproxeno, 111
 Nateglinida, 330
 Nedocromil, 267
 Nedocromilo, 75

- Nedocromilo (*cont.*)
 Nelfinavir, 471
 Neomicina, 558
 Neostigmina, 48
 Nerurolépticos, 187
 Nevivolol, 66
 Niclosamida, 479
 Nicotina, 48
 Nifedipino, 230
 Nifurtimox, 508
 Nilutamida, 336
 Nimodipino, 230
 Nistatina, 460
 Nitrato de galio, 357
 Nitrazepam, 160
 Nitrendipino, 230
 Nitrito
 de amilo, 220
 sódico, 220
 Nitrofurural, 557
 Nitrofurazona, 386, 557
 Nitroglicerina, 220
 Nitroprusiato, 232
 Nitrosoureas, 488
 Nizatidina, 74, 276
 Noradrenalina, 59
 Noretisterona, 344
 Norfloxacin, 419
 Norgestimato, 344
 Norgestrel, 344
 Nortriptilina, 170
- O**
- Ofloxacino, 419
 Olanzapina, 184, 188
 Olmesartán, 231
 Omeprazol, 276
 Ondansetrón, 76, 279
 Oseltamivir, 472
 Otenzepad, 53
 Oxacilina, 397
 Oxaliplatino, 489
 Oxamniquina, 479
 Oxazolidinonas, 441
 Oxiconona, 105
 Óxido
 de etileno, 385
 nitroso, 90
 Oximetazolina, 59
 Oxipizona, 111
 Oxitetraciclina, 435
 Oxitriptán (L-5-hidroxitriptófano), 174
 Oxprenolol, 66
- P**
- Pamoato de pirantel, 479
 Pancurnio, 54
 Pantoprazol, 276
 Parabenos, 384
 Paracetamol, 111
 Parada cardiorrespiratoria, tratamiento, 540
 adrenalina, 540
 antiarrítmicos, 540
 atropina, 540
 bicarbonato sódico 1M, 540
 coloides, 540
 cristaloides, 540
 oxígeno, 540
 Parafina, 284
 Parametazona, 311
 Paraoxón, 48
 Paratión, 48
 Paroxetina, 172
 Peculiaridades terapéuticas
 anciano, 523
 factores de influyen en su medicación, 523
 fármacos de consumo más frecuente, 524
 embarazada
 clasificación de los fármacos, 507
 categoría (A, B, C, D o X), 507
 fármacos más usados en el embarazo, 507
 lactante, 513
 niño y lactante
 algunos medicamentos de uso frecuente en el posparto, 515
 dosificación de fármacos en el niño, 516
 efectos adversos de fármacos en el niño, 515
 empleo de fármacos durante la lactancia, 514
 peculiaridades farmacocinéticas, 513
 vías de administración de fármacos en el niño, 516
 Pegaspargasa, 490
 Penciclovir, 464
 Penicilamina, 126
 Penicilina(s), 395
 aminopenicilinas, 397
 antiestafilocócicas, 396-397
 antipseudomonas, 397
 bencilpenicilinas, 396
 de espectro ampliado, 396
 estándar, 396-397
 G, 397
 benzatina, 397
 procaína, 397
 isoxazólicas, 397
 resistentes a la penicilinas, 396
 V, 397
 Pentamidina, 478
 Pentasacáridos, 549
 Pentazocina, 99, 104
 Pentostatina, 489
 Pergolida, 146
 Perindopril, 230
 Permetrexed, 489
 Peróxido
 de benzoilo, 385
 de hidrógeno, 385
 Petidina, 99
 (meperidina), 104
 Picosulfato sódico, 284
 Piiirimetamina, 476, 477
 Piketopropeno, 111
 Pilocarpina, 48
 Pinazepam, 153
 Piperacilina, 397
 Piperacina, 479
 Pirazinamida, 448
 Pirenzepina, 53, 277
 Piretanida, 228
 Piretrinas, 480
 Piroxicam, 111
 Pirprofeno, 111
 Pitavastatina, 363
 Polimixina, 558
 Pramipexol, 146
 Pravastatina, 363
 Prazicuantel, 479
 Prazosina, 65
 Prednicartrato, 311
 Prednisona, 491
 Preparación de citostáticos, 491
 Preventivos de la inflamación, 257
 Primaquina, 476, 478, 481
 Probenecid, 368, 369
 Procainamida, 211
 Propifenazona, 111
 Propiltiouracilo, 320
 Propranolol, 67, 228
 Protinina, 298
- Q**
- Quazepam, 160
 Quetiapina, 184, 188
 Quimioterapia
 antileprosa, 390
 utilización de los antileprosos, 391
 antipalúdica, 480
 alcaloides de la quina, 481
 antifólicos, 481
 artemisina, 481
 derivados, 481
 derivados quinolínicos, 481
 Quinacrina, 478
 Quinapril, 230
 Quinidina, 210
 Quinina, 481
 Quinolonas, 418
 cuarta generación, 419
 primera generación, 419
 segunda generación, 419
 tercera generación, 419
 Quinupristina, 444
- R**
- Rabeprazol, 276
 Radioyodo, 319
 Raloxifeno, 356
 Raltitrexed, 489
 Ramipril, 230
 Ranitidina, 74
 Rapamicina, 500
 Reacciones idiosincrásicas, 25
 Reboxetina, 173
 Receptores farmacológicos, 24
 mecanismo de acción, 24
 actividad intrínseca, 24
 antagonistas, 24
 especificidad, 24
 fármaco agonista, 24
 Repaglinida, 330
 Reserpina, 230
 Resorcinol, 384
 Reteplasa, 296
 Ribavirina, 472
 Rifampicina, 391, 448
 Risedronato, 356
 Risperidona, 76, 188

Ritodrina, 347
 Ritonavir, 471
 Rituximab, 491
 Rivastigmina, 48
 Rocecadotriilo, 287
 Rokitamincina, 414
 Ropirinol, 146
 Rosuvastatina, 363
 Roxatidina, 74, 276
 Roxitromicina, 414
 Rupatadina, 72

S

Salbutamol, 59, 259
 Salcatonina, 355
 Sales
 de bismuto coloidal, 277
 de hierro, 302
 de oro, 125
 de yodo, 319, 321
 Salicilamida, 111
 Salicilato sódico, 111
 Salmeterol, 59, 260
 Salsalato, 111
 Saquinavir, 471
 Seguridad de los fármacos, terminología, 29
 acontecimiento adverso
 por medicamentos, 30
 potencial, 30
 error por medicación, 30
 reacción adversa a medicamentos, 30
 Selegilina, 147 Senósidos
 A, 284
 B, 284
 Sertralina, 172
 Shock, 535
 anafiláctico, 536
 tratamiento, 536
 administración
 de antihistamínicos H₁, 536
 de glucocorticoides a altas dosis, 536
 adrenalina, 536
 dextroclorofeniramina, 536
 dopamina, 536
 hidrocortisona, 536
 soporte
 circulatorio, 536
 ventilatorio, 536
 tratamiento, 535
 bicarbonato 1 M, 536
 corrección
 de la acidosis, 536
 de la volemia, 535
 dobutamina, 536
 dopamina, 536
 noradrenalina, 536
 utilización de fármacos vasoactivos, 536
 Simvastatina, 363
 Sirolimus, 500
 Sistema nervioso autónomo
 introducción, 45
 neurotransmisor
 almacenamiento, 46
 biosíntesis, 46
 inactivación, 46
 interacción, 46
 liberación, 46
 proceso de neurotransmisión, 46

receptores
 adrenérgicos, 46
 colinérgicos, 46
 Sotalol, 67, 213, 228
 Sucralfato, 277
 Sulfadiazina, 476
 Sulfamidas, 389, 481
 acetato de mafenido, 389
 succinilsulfatiazol, 389
 sulfadiazina, 389
 argéntica, 389
 sulfadimidina, 389
 sulfadoxina, 389
 sulfametopirazina, 389
 sulfametoxazol, 389
 sulfamilón, 389
 sulfasalazina, 389
 sulfisoxazol, 389
 Sulfasalazina, 125, 287
 Sulfipirazona, 292, 368-369
 Sulfonilureas, 328
 Sulindaco, 111
 Suramina, 478
 Sustancias hormonales, 490
 análogos de LH-RH, 491
 GnRH, 491
 antiandrógenos, 491
 antiestrógenos, 490
 glucocorticoides, 491
 inhibidores de la aromataza, 491
 Suxametonio, 54

T

Tacrolimus, 500
 Tadalafilo, 338
 Tamoxifeno, 490
 Tamsulosina, 65
 Teicoplanina, 441
 Telenzepina, 277
 Telitromicina, 417
 Telmisartán, 231
 Temozolamida, 489
 Tenipósido, 490
 Tenofovir, 468
 Tenoxicam, 111
 Terapia
 antibacteriana, 373
 acción antimicrobiana, 373
 antibióticos
 bactericidas, 373
 bacteriostáticos, 373
 asociaciones entre antibióticos, 378
 efectos adversos, 377
 aparato digestivo, 377
 dependientes
 de la bacteria, 377
 del antibiótico, 377
 del huésped, 378
 hígado, 377
 idiosincrasia
 del paciente, 378
 fisiológica, 378
 patológica, 378
 liberación de toxinas, 377
 riñón, 378
 sangre, 378
 sistema nervioso, 378
 superinfección, 377

factores que determinan el
 tratamiento con antibióticos, 379
 pacientes
 con alto riesgo de exponerse, 379
 de alto riesgo, 379
 sanos expuestos, 379
 profilaxis, 379
 quirúrgica, 379
 tratamiento, 379
 empírico, 379
 etiológico, 379
 farmacocinética, 375
 absorción, 375
 eliminación, 377
 metabolismo, 377
 uso de los antibióticos en situaciones
 especiales, 378
 ancianos, 378
 embarazo, 378
 lactancia, 378
 niños, 378
 de soporte, 492
 Terazosina, 65
 Terbinafina, 458
 Terbutalina, 59, 260
 Terfenadina, 72
 Testosterona, 309, 335
 Tetraciclina, 435
 Tetraciclinas, 435, 477
 acción
 corta, 435
 intermedia, 435
 metaciclina, 435
 larga, 435
 doxiciclina, 435
 minociclina, 435
 Tiabendazol, 479
 Tiagabina, 137
 Tiamfenicol, 438
 Tiazídicos, 228
 Tiazolidindionas, 330
 Ticarcilina, 397
 Ticlopidina, 292
 Timolol, 67
 Tinidazol, 478
 Tioguanina, 489
 Tioperamida, 75
 Tiotepa, 489
 Tiotropio, 261
 Tiramina, 61
 Tirofibán, 293
 tobramicina, 426
 Tofnaltato, 461
 Tolcapone, 147
 Tolmentina, 111
 Topiramato, 137
 Topotecán, 490
 Torasemida, 228
 Toremifeno, 490
 Toxicidad de los antineoplásicos, 492
 y terapia de soporte, toxicidad
 hematológica, 492
 no hematológica, 492
 Tramadol, 99, 104
 Trandolaprilol, 230
 Tranilcipromina, 168
 Tranquilizantes mayores, 187
 Transporte del fármaco, 12
 absorción de los fármacos, 13
 vías de absorción de medicamentos, 14

- Transporte del fármaco (*cont.*)
 difusión pasiva, 12
 distribución de los fármacos, 17
 eliminación, 19
 excreción
 biliar, 20
 renal, 19
 otras vías, 20
 metabolismo, 18
 inductores, 18
 inhibidores, 18
 procesos de metabolización, 18
 otros modelos de transportes, 13
 transporte activo, 13
- Trastuzumab, 491
- Tratamientos combinados de angina, 222
 angina de Prinzmetal, 222
 angina de esfuerzo estable, 222
 angina inestable, 22
- Trazodona, 170
- Triazenos, 489
- Triazolam, 160
- Triflusal, 292
- Trimetafán, 54
- Trimetrexato, 476
- Trimipramina, 170
- Triptorelina, 491
- Trisalicilato
 de colina, 111
 de magnesio, 111
- Tromboembolia pulmonar, 548
 otros procedimientos terapéuticos, 550
 filtros de la vena cava, 550
 fragmentación mecánica, 550
 tromboembolotomía
 percutánea, 550
 quirúrgica, 550
 trombólisis local, 550
 tratamiento farmacológico, 549
- Trombolíticos, 549
- Tropisetron, 76, 279
- Úlceras crónicas de la piel, 553
 ácido hialurónico, 560
 alginato cálcico, 558
 antibioterapia por vía tópica, 557
 apósitos
 de acción hidrorreguladora, 564
 de carbón activado, 559
 de plata, 558
 de silicona, 565
 hidrocapilares, 563
 colágeno, 559
 desbridantes, 555
 desbridantes
 de acción
 autolítica, 556
 enzimática, 555
 química, 555
 mecánicos, 556
 osmóticos, 556
 desinfección de la piel, 554
 antisépticos tópicos empleados en las
 úlceras de piel, 554
 solución para el lavado de heridas,
 555
 suero fisiológico, 554
 hidrocoloides, 561
 hidrogeles, 562
 protectores de la piel, 553
 ácidos grasos hiperoxigenados, 553
 apósitos de poliuretano, 554
- U**
- Ureideopenicilinas, 397
- Urgencias
 cardiovasculares, 535
 respiratorias, 543
 toxicológicas, 529
 tratamiento, 529
 aspiración gástrica, 530
 depuración
 extrarrenal, 532
 renal, 532
 eliminación intestinal, 530
 absorbentes, 530
 catárticos, 530
 lavado gástrico, 530
 medidas
 generales, 529
 para impedir la absorción del
 tóxico, 530
 métodos para extraer el tóxico
 absorbido del organismo, 532
 tmesis forzada, 530
 utilización de un antídoto como
 tratamiento específico, 532
- Uricasa, 370
- Uroquinasa, 296
- V**
- Valaciclovir, 466
- Valganciclovir, 466
- Valsartrán, 231
- Vancomicina, 441
- Vardenafilo, 338
- Vecuronio, 54
- Venlafaxina, 172
- Verapamilo, 230
- Vigabatrina, 136
- Vitamina B₁₂, 304
- Vitaxicam, 111
- W**
- Warfarina, 294
- X**
- Xantinas, 203
- Ximelegatrán, 549
- Xipamida, 228
- Y**
- Yodo, 384
 radiactivo, 321
- Yoduro potásico, 459
- Yohimbina, 65
- Z**
- Zafirlukast, 266
- Zalcitabina, 468
- Zanamivir, 472
- Zidovudina, 468
- Ziprasidona, 188
- Ziuleton, 266
- Zolpidem, 160
- Zopiclona, 160