



Mi Universidad

LIBRO

Farmacología

Licenciatura en Enfermería

3° Cuatrimestre

Mayo -Agosto

Marco Estratégico de Referencia

Antecedentes históricos

Nuestra Universidad tiene sus antecedentes de formación en el año de 1979 con el inicio de actividades de la normal de educadoras “Edgar Robledo Santiago”, que en su momento marcó un nuevo rumbo para la educación de Comitán y del estado de Chiapas. Nuestra escuela fue fundada por el Profesor Manuel Albores Salazar con la idea de traer educación a Comitán, ya que esto representaba una forma de apoyar a muchas familias de la región para que siguieran estudiando.

En el año 1984 inicia actividades el CBTiS Moctezuma Ilhuicamina, que fue el primer bachillerato tecnológico particular del estado de Chiapas, manteniendo con esto la visión en grande de traer educación a nuestro municipio, esta institución fue creada para que la gente que trabajaba por la mañana tuviera la opción de estudiar por las tardes.

La Maestra Martha Ruth Alcázar Mellanes es la madre de los tres integrantes de la familia Albores Alcázar que se fueron integrando poco a poco a la escuela formada por su padre, el Profesor Manuel Albores Salazar; Víctor Manuel Albores Alcázar en julio de 1996 como chofer de transporte escolar, Karla Fabiola Albores Alcázar se integró en la docencia en 1998, Martha Patricia Albores Alcázar en el departamento de cobranza en 1999.

En el año 2002, Víctor Manuel Albores Alcázar formó el Grupo Educativo Albores Alcázar S.C. para darle un nuevo rumbo y sentido empresarial al negocio familiar y en el año 2004 funda la Universidad Del Sureste.

La formación de nuestra Universidad se da principalmente porque en Comitán y en toda la región no existía una verdadera oferta Educativa, por lo que se veía urgente la creación de una institución de Educación superior, pero que estuviera a la altura de las exigencias de los

jóvenes que tenían intención de seguir estudiando o de los profesionistas para seguir preparándose a través de estudios de posgrado.

Nuestra Universidad inició sus actividades el 18 de agosto del 2004 en las instalaciones de la 4ª avenida oriente sur no. 24, con la licenciatura en Puericultura, contando con dos grupos de cuarenta alumnos cada uno. En el año 2005 nos trasladamos a nuestras propias instalaciones en la carretera Comitán – Tzimol km. 57 donde actualmente se encuentra el campus Comitán y el corporativo UDS, este último, es el encargado de estandarizar y controlar todos los procesos operativos y educativos de los diferentes campus, así como de crear los diferentes planes estratégicos de expansión de la marca.

Misión

Satisfacer la necesidad de Educación que promueva el espíritu emprendedor, aplicando altos estándares de calidad académica, que propicien el desarrollo de nuestros alumnos, Profesores, colaboradores y la sociedad, a través de la incorporación de tecnologías en el proceso de enseñanza-aprendizaje.

Visión

Ser la mejor oferta académica en cada región de influencia, y a través de nuestra plataforma virtual tener una cobertura global, con un crecimiento sostenible y las ofertas académicas innovadoras con pertinencia para la sociedad.

Valores

- Disciplina
- Honestidad
- Equidad
- Libertad

Escudo



El escudo del Grupo Educativo Albores Alcázar S.C. está constituido por tres líneas curvas que nacen de izquierda a derecha formando los escalones al éxito. En la parte superior está situado un cuadro motivo de la abstracción de la forma de un libro abierto.

Eslogan

“Mi Universidad”

ALBORES



Es nuestra mascota, un Jaguar. Su piel es negra y se distingue por ser líder, trabaja en equipo y obtiene lo que desea. El ímpetu, extremo valor y fortaleza son los rasgos que distinguen.

Patología del niño y el adolescente

Objetivo de la materia:

Que el alumno obtenga los conocimientos suficientes, las habilidades y destreza para brindar una atención de calidad paciente que necesita atención farmacológica.

Criterios de evaluación:

No	Concepto	Porcentaje
1	Trabajos Escritos	10%
2	Actividades web escolar	20%
3	Actividades Áulicas	20%
4	Examen	50%
Total de Criterios de evaluación		100%

Índice	
Misión	4
Visión	4
Valores	5
Escudo	5
Eslogan	6
ALBORES.....	6
UNIDAD I	9
Farmacología clínica	9
1.1 Introducción a la farmacología	9
1.2 Historia de la farmacología	11
1.3 Clasificación de los medicamentos	14
1.4 Farmacocinética.....	15
1.4.1 Farmacocinética clínica	19
1.4.2 Farmacodinamia.....	21
1.5 Efecto placebo	23
UNIDAD II	28
Farmacología embrionaria, prenatal y Geriátrica.....	28
2.1 Fármaco vigilancia	28
2.2 Farmacología del feto y el recién nacido.....	30
2.3 Farmacología en el embarazo	34
2.4 Farmacología Geriátrica.....	47
UNIDAD III	52
Farmacología en procesos patológicos.....	52
3.1 Fármacos cardiovasculares	52
3.2 Farmacoterapia del sistema respiratorio	60
3.3 Principales grupos de antibióticos	66
UNIDAD IV	86
SISTEMA NERVIOSO	86
4. 1 AINE.....	86
4.2 OPIOIDE	91
4.3 Benzodiacepinas.....	94

UNIDAD I

Farmacología clínica

1.1 Introducción a la farmacología

La farmacología es el estudio de los mecanismos de acción de un fármaco, la respuesta del organismo y los cambios que se producen a lo largo del tiempo. Los estudios farmacológicos no clínicos permiten a los investigadores comparar los efectos beneficiosos de un fármaco con sus efectos negativos (tóxicos). Esta comparación es importante para poder hacer un análisis exhaustivo de los beneficios y los riesgos antes de probar el fármaco en los estudios clínicos (con seres humanos). Si el fármaco se estudia en la fase clínica, los datos recopilados durante los estudios no clínicos de farmacología y toxicología facilitan la determinación de la dosis del fármaco que se va administrar a los voluntarios en los primeros estudios clínicos (primeros ensayos clínicos en humanos).

La farmacología se divide en dos áreas clave: farmacocinética y farmacodinamia. Estas áreas se describen más detalladamente a continuación.

Los fármacos constituyen la piedra angular de la terapéutica moderna. Sin embargo, médicos y legos reconocen que los resultados de la farmacoterapia varían sobremanera con cada persona. Aunque esta variabilidad se ha percibido como un concomitante impredecible y, por tanto, inevitable de la farmacoterapia, en realidad no es así. El objetivo de este capítulo consiste en describir los principios de la farmacología clínica que pueden aplicarse para lograr un uso inocuo y óptimo de los fármacos existentes y de los nuevos.

Los fármacos interactúan con moléculas específicas para producir efectos tanto beneficiosos como adversos. La sucesión de fenómenos que media entre la administración de un producto farmacológico y la aparición de sus efectos en el organismo se divide en dos componentes importantes, que contribuyen a la variabilidad de las acciones medicamentosas. El primer componente abarca los fenómenos que determinan la llegada del fármaco a las moléculas con

que interactúan y su separación de ellas. La descripción resultante de la relación entre la concentración del medicamento y tiempo recibe el nombre de farmacocinética.

El segundo componente de la variabilidad que presenta la acción de los fármacos comprende los fenómenos que determinan la variabilidad de las acciones medicamentosas a pesar de la equivalencia en el suministro del principio farmacológico a los sitios en que ejercerá su efecto. La descripción de la relación entre concentraciones de medicamento y efecto se denomina fármaco dinámica. Como se expone más adelante en este capítulo, la variabilidad fármaco dinámica puede deberse a la variabilidad de la función de la propia molécula fármaco efectora o a la variabilidad del amplio contexto biológico en que se produce la interacción fármaco-blanco para producir los efectos medicamentosos.

Dos objetivos importantes de la farmacología clínica como disciplina son:

- 1) Describir las condiciones en que varían las acciones medicamentosas con el sujeto y
- 2) Conocer los mecanismos que explican dicha variabilidad, para mejorar el tratamiento con los fármacos disponibles y también esclarecer los mecanismos de nuevos fármacos que pudieran ser eficaces para tratar enfermedades en el ser humano.

En los comienzos de esta disciplina se hicieron descripciones empíricas de la influencia de la enfermedad sobre la acción farmacológica y de las personas o las familias con sensibilidades infrecuentes a los efectos secundarios de los fármacos. Los hallazgos descriptivos, aunque importantes, se están sustituyendo ahora por el conocimiento de los mecanismos moleculares que explican la variabilidad de las acciones farmacológicas. Por tanto, ahora pueden reinterpretarse los efectos moduladores de la enfermedad, la coadministración de fármacos o los factores familiares sobre la acción medicamentosa como una variabilidad en la expresión o la función de genes específicos, cuyos productos determinan la farmacocinética y la farmacodinamia. No obstante, es la interacción personal del paciente con su médico u otros profesionales de la salud lo que primero permite identificar una variabilidad poco usual en las acciones farmacológicas; para mejorar la seguridad de los fármacos, es fundamental estar siempre alerta a la aparición de respuestas farmacológicas.

1.2 Historia de la farmacología

Desde los principios de la humanidad se ha intentado tratar las enfermedades del hombre y de los animales con medicamentos. El conocimiento del poder curativo de determinadas plantas y minerales ya se consignaba en la antigüedad en tratados sobre las plantas. La creencia en el poder curativo de las plantas y determinadas sustancias se basaba meramente en conocimientos transmitidos los cuales, como resultado de la experiencia, no eran sometidos a controles importantes.

Claudio Galeno (129-200) fue el primero que intentó reflexionar sobre las bases teóricas del tratamiento farmacológico. La teoría, que interpreta lo experimentado y observado, debía hacer posible, de manera equivalente a la experiencia, una adecuada utilización de los medicamentos. “Los empíricos dicen que todo se encuentra a través de la experiencia. Nosotros, sin embargo, opinamos que se descubre en parte por la experiencia, en parte por la teoría. Ni la experiencia sola ni la teoría sola son suficientes para descubrir todo.”

Theophrastus von Hohenheim, llamado Paracelso (1493-1541), comenzó a cuestionar el sistema de doctrinas heredado de la antigüedad y potenció el conocimiento del principio activo en un medicamento prescrito (de esta manera, se opuso a la combinación sin sentido de sustancias, típica de la medicina medieval). Él mismo prescribía sustancias químicamente definidas con tanto éxito que, por envidia, fue acusado de “creador de venenos”. Para defenderse de esta acusación empleaba una frase que se ha convertido en el axioma de la farmacología: “Si queréis definir correctamente un veneno, ¿qué hay que no sea veneno? Todas las sustancias son venenos y nada está libre de venenos; sólo la dosis diferencia a un veneno de una medicina.”

Johann Jakob Wepfer (1620-1695) fue el primero en utilizar en forma sistemática los experimentos en animales para comprobar la certeza de una afirmación sobre los efectos farmacológicos o toxicológicos. “He reflexionado mucho. Finalmente, decidí aclarar el asunto mediante experimentos.”

Rudolf Buchheim (1820-1879) fundó en el año 1847 el primer Instituto Universitario de Farmacología en Dorpat (Tartu), introduciendo de esta manera la emancipación de la farmacología como ciencia. Además de la descripción de los efectos de las sustancias, aspiraba a la explicación de sus propiedades químicas. “La farmacología es una ciencia teórica, es decir, explicativa, y su rol consiste en presentarnos los conocimientos sobre medicamentos que promuevan nuestra evaluación correcta de su utilidad a la cabecera del enfermo.”

Oswald Schmiedeberg (1838-1921) contribuyó conjuntamente con sus alumnos (12 de ellos ocupaban cargos en la cátedra de Farmacología) a elevar el prestigio de la farmacología en Alemania. Fundó junto con el internista Bernard Naunyn (1839-1925) la primera revista de farmacología que se ha publicado regularmente hasta la actualidad.

Estado actual

A partir de 1920 surgieron, además de los ya conocidos institutos universitarios, departamentos de investigación farmacológica en la industria farmacéutica. A partir de 1960 se instalaron de sustancias naturales y principios activos. Hasta fines del siglo XIX los medicamentos utilizados para el tratamiento de las enfermedades eran productos de la naturaleza animada e inanimada, principalmente plantas o partes secas de plantas, pero también frescas. Éstas pueden contener sustancias con efecto curativo (terapéutico), pero también sustancias que pueden tener un efecto tóxico.

Con el objeto de disponer de productos terapéuticos vegetales durante todo el año y no sólo en el momento de la cosecha, ya desde los comienzos de la Edad Antigua se conservaban las plantas mediante su desecación o inmersión en aceites vegetales o alcohol. Algunos ejemplos son las hojas secas de la menta y de los tilos, al igual que las flores y hojas secas del cáñamo femenino (marihuana) o su resina (hachís), o bien el jugo lácteo deshidratado obtenido previamente de las cápsulas de las semillas de la adormidera por medio de una incisión (opio bruto).

Por medio de la colocación de plantas o partes de una planta en alcohol (etanol), se obtienen tinturas. En este proceso, el alcohol extrae de la planta componentes

farmacológicamente activos. Las tinturas no contienen todo el espectro de sustancias presentes en la planta, sino sólo las solubles en alcohol. En el caso de la tintura de opio, estos componentes son los alcaloides (componentes alcalinos de la planta): morfina, codeína, noscapina (narcotina), papaverina y narceína, entre otros. La elección de un producto natural o de un extracto para el tratamiento de una enfermedad significa, por lo tanto, la administración de una serie de sustancias de eficacia posiblemente muy diferente.

Por ello, la dosificación de una sustancia dentro de la totalidad del producto natural administrado está sometida a grandes variaciones según su procedencia (lugar de origen de la planta), obtención (momento de la cosecha) y almacenamiento (duración y condiciones de almacenamiento).

Por estos motivos, la relación de cada una de las sustancias entre sí puede variar de forma notable. Después de la presentación pura de la morfina por F. W. Sertürner (1783-1841), se aislaron en los laboratorios farmacéuticos los principios activos de los productos naturales de una forma químicamente pura. Los objetivos de la presentación pura de los componentes son:

- Identificación del o los componentes activos.
- Análisis del efecto biológico (fármaco dinámica) de cada uno de los componentes; análisis de su evolución en el cuerpo (farmacocinética).
- Asegurar una dosis exacta y permanente en la terapia por medio de la utilización del componente aislado.
- Posibilidad de la síntesis química; ésta no depende de un proceso natural limitado, y logra la condición para el análisis de la relación entre el efecto y la estructura química.

Mediante este proceso se pueden sintetizar productos derivados del componente original, que se destacan por sus propiedades farmacológicas más favorables. Por modificación de la estructura química de las sustancias naturales, han surgido con frecuencia fármacos con efectos más potentes. Como ejemplo se puede mencionar aquí el fentanilo, que actúa como la morfina, pero con dosificaciones 10 a 20 veces inferiores a las requeridas por la morfina. Algunos derivados del fentanilo, por ejemplo, el carfentanilo, son incluso 5.000 veces más

efectivos que la morfina (se utiliza en medicina veterinaria para adormecer o anestesiar grandes animales). Apartamentos de farmacología clínica en muchas universidades.

1.3 Clasificación de los medicamentos

Los fármacos son toda sustancia química que interactúa con los organismos vivos. Los medicamentos son aquellas sustancias químicas que se utilizan para prevenir o modificar estados patológicos o explorar estados fisiológicos para beneficio de quien los recibe. Son sustancias útiles en el diagnóstico, prevención y tratamiento de las enfermedades del hombre.

Existen varias clasificaciones para los medicamentos, de las cuales la más comúnmente aceptada es aquella que se basa en las principales acciones farmacológicas o usos terapéuticos de los mismos. Los medicamentos se pueden clasificar de acuerdo a la vía de administración, indicación, presentación o por su forma molecular.

Vía de administración

- Intravenosas: ampollas y viales
- Rectales y vaginales: supositorios, enemas y óvulos.
- Tópicos: pomadas, cremas, geles, lociones, ungüentos.
- Intradérmicas: insulinas, anticonceptivos.
- Soluciones ópticas: gotas y spray
- Soluciones oftálmicas y nasales: gotas y colirios.

Indicación

- Anti infecciosos: antibióticos: antimicóticos, antibacterianos, antivirales, antiparasitarios.
- AntiHTA: IECA, bloqueadores de los canales lentos de calcio, betabloqueadores. Antiulcerosos: inhibidores de la bomba de protones, inhibidores de histamina, neutralizantes, citoprotectores.
- Analgésicos: AINES, opiáceos,
- Tranquilizantes: Barbitúricos, tricíclicos

- Antialérgicos: Antihistamínicos, corticoides.
- Inmunosupresores
- Citostáticos.
- Antigripales.
- Antídotos.
- VIH.
- Diuréticos: del ASA, ahorradores de potasio.
- Hormonas: Andrógenos, estrógenos.

Estructura molecular

- Opiáceos.
- Alcohólicos.
- AINES.
- Barbitúricos.

Presentación

Los medicamentos vienen en diferentes formas, texturas y envases; pueden ser sólidos, semisólidos o líquidos. Algunas presentaciones son: >Pastillas. Píldoras, tabletas, grageas: son sustancias medicamentosas sólidas, que han sido comprimidas en pequeños discos u ovaladas, algunas con cubierta entérica para darle mejor presentación y/o evitar alteraciones de orden físico, químico o fisiológico al entrar en contacto con la mucosa gástrica. Cápsulas. Medicamentos en polvo o granulados envueltos con cubierta de gelatina, que tienen la propiedad de reblandecerse, desintegrarse y disolverse en el tubo digestivo.

1.4 Farmacocinética

La farmacocinética estudia el curso temporal de las concentraciones de los fármacos en el organismo y construye modelos para interpretar estos datos y por tanto para valorar o predecir la acción terapéutica o tóxica de un fármaco.

La Farmacocinética Clínica constituye una ciencia de carácter multidisciplinar y de un gran interés sanitario, cuyo principal objetivo en la práctica asistencial es la individualización posológica u optimización de los tratamientos farmacológicos, a fin de alcanzar la máxima eficacia terapéutica con la mínima incidencia de efectos adversos. Los fármacos habitualmente se utilizan partiendo de criterios preestablecidos y ayudándose de la estrategia de “aciert-error”.

Este empirismo basado en la respuesta clínica o bioquímica en relación con la presencia del fármaco (como puede ser la mejoría de una infección o el control de la glucemia con insulina en un paciente diabético), no es posible en todos los casos, siendo necesarios métodos alternativos aplicados a la situación individual de cada paciente. Uno de estos métodos es la farmacocinética clínica que emergió como una nueva disciplina a finales de la década de los 60, ofreciendo una importante proyección clínica para el farmacéutico de hospital con una sólida base científica. Según G Levy, considerado su fundador, es: “una disciplina de las ciencias de la salud que se ocupa de la aplicación de la farmacocinética al control terapéutico individualizado”.

Con el objetivo general de mejorar la terapia en pacientes concretos mediante el uso de criterios farmacocinéticos, las funciones de la Farmacocinética Clínica son diversas. La primera de ellas es el diseño inicial de la posología en pacientes concretos y en función de diversos parámetros como: información sobre el perfil cinético del fármaco, objetivo terapéutico perseguido, proceso patológico tratado y variables demográficas, fisiopatológicas y clínicas del paciente. El conocimiento de la farmacocinética en distintos tipos de pacientes es, pues, un requisito importante y, por ello, en esta función de la Farmacocinética Clínica adquiere cada vez mayor importancia la farmacocinética poblacional, que estudia la variabilidad intra e interindividual de los parámetros farmacocinéticos básicos y la influencia sobre los mismos de diversas covariables fisiopatológicas o clínicas en poblaciones definidas de pacientes.

La segunda función de la Farmacocinética farmacía hospitalaria corresponde al control o reajuste de la posología, cuando sea necesario, con el objetivo de individualizar la terapia, es decir, adaptarla a las necesidades de cada paciente. Para ello puede recurrirse al control de

las concentraciones séricas del fármaco en el propio paciente (monitorización de concentraciones de fármacos) o bien a otras medidas directas o indirectas de la respuesta, como se refleja en la Figura 1. La importancia relativa de estas dos posibilidades depende del propio fármaco, de cómo pueden ser cuantificados sus efectos y de que exista o no una relación evidente entre concentraciones y efectos. Otras funciones no tan conocidas, aunque no menos importantes, que se encuadran dentro de la Farmacocinética Clínica son: Detección diagnóstica, con criterios farmacocinéticos, de respuestas anómalas que pueden obedecer a diferentes causas: incumplimiento, problemas de biodisponibilidad, errores de medicación, interacciones, cinética inusual o efectos fármaco genéticos. Consulta y asesoramiento en situaciones especiales, por ejemplo: intoxicaciones medicamentosas o empleo de técnicas de eliminación forzada. Análisis retrospectivo de errores terapéuticos o tratamientos inadecuados. Si en la práctica terapéutica obviamos el principio de la individualización posológica en función de la característica fisiopatológica del paciente, provocaremos intoxicaciones o fracasos terapéuticos innecesarios.

El farmacéutico clínico, como profesional sanitario que promueve el uso efectivo y seguro de los medicamentos, consciente de los posibles problemas terapéuticos, ha incorporado la Farmacocinética Clínica en sus actividades asistenciales como una práctica rutinaria.

Factores fisiopatológicos y clínicos que modifican la farmacocinética

Diversos factores fisiopatológicos y clínicos pueden modificar las características cinéticas de la mayor parte de los fármacos, exigiendo en muchas ocasiones modificaciones posológicas adecuadas. Si en la práctica terapéutica obviamos el principio de individualización posológica en función de estas características, provocaremos intoxicaciones o fracasos terapéuticos innecesarios, por otra parte, evitables.

Factores fisiológicos

Edad Pediatría

La población pediátrica, especialmente los niños recién nacidos y los niños prematuros, constituyen una población compleja en la que se producen cambios fisiológicos rápidos como consecuencia del desarrollo, que implican importantes alteraciones en la farmacocinética y en la posología. Considerando la heterogeneidad de la población pediátrica, ésta se subdivide habitualmente en los siguientes subgrupos: prematuros (edad gestacional < 36 semanas), recién nacidos a término (edad gestacional > 36 semanas), neonatos (edad postnatal, 0-1 mes), lactantes (1-2 meses), niños (1-12 años), adolescentes (12-18 años). Durante el periodo neonatal se producen cambios fisiológicos que pueden afectar a la absorción de los fármacos, tanto en magnitud como en velocidad. En este periodo se produce un incremento del pH gástrico, lo que favorece la absorción de las bases débiles. El vaciamiento gástrico se encuentra aumentado en los niños recién nacidos y en los neonatos. Los niños tienen, así mismo, reducida la secreción biliar lo que dificulta la absorción de sustancias liposolubles como la vitamina E.

La absorción percutánea suele estar incrementada por una mayor permeabilidad, unida a un menor espesor de la piel. Las alteraciones en los procesos de distribución afectan al conjunto de la población pediátrica, pero muy especialmente a los niños recién nacidos y prematuros.

Estos cambios suelen relacionarse con los cambios en la composición corporal. Los niños recién nacidos presentan un incremento en el agua corporal total y en el agua extracelular acompañado de una disminución en el agua intracelular. Esto supone un incremento en el volumen aparente de distribución de la mayor parte de los fármacos, especialmente los fármacos hidrosolubles y en niños prematuros. Así, por ejemplo, los antibióticos amino glucósidos presentan coeficientes de distribución en adultos entre 0,2 y 0,3 l/kg, que se incrementan a valores de 0,3-0,4 l/kg en niños de edades comprendidas entre 1 y 18 años, de 0,4-0,6 l/kg en recién nacidos a término y >0,6 l/kg en niños prematuros de muy baja edad gestacional. Por otra parte, los niños recién nacidos se caracterizan por una reducción del porcentaje de albúmina que, unido a una mayor presencia de sustancias desplazantes como la bilirrubina o los ácidos grasos libres, justifica una reducción en el porcentaje de unión a

proteínas de algunos fármacos, con el consiguiente incremento en el volumen aparente de distribución.

El incremento en la permeabilidad de las membranas en la población pediátrica contribuye también al incremento en el volumen aparente de distribución. En relación con el metabolismo, los niños recién nacidos presentan cualitativamente los mismos sistemas enzimáticos que el adulto, pero reducidos, incrementándose con la edad. La capacidad del sistema citocromo P-450, responsable de las reacciones metabólicas oxidativas, se encuentra entre el 20 y el 70% de los valores de adultos, incrementándose con la edad fetal y postnatal. Las reacciones de hidroxilación y conjugación con ácido glucurónico suelen ser las más afectadas en el recién nacido, sin embargo, la de metilación, así como la conjugación con el sulfato y la glicina suelen ser similares al adulto. La excreción renal se encuentra también disminuida en los niños recién nacidos debido a la inmadurez en la filtración glomerular y en la secreción tubular. La filtración glomerular se encuentra notablemente reducida en neonatos de edad gestacional inferior a 34 semanas, incrementándose proporcionalmente con la edad postconcepcional.

1.4.1 Farmacocinética clínica

Alcanzando valores cercanos a los adultos a los 6 meses de edad. La secreción tubular también se encuentra disminuida al nacer, incrementándose durante el primer año de vida. La maduración final de la función renal se produce aproximadamente a los 3 años de edad.

Fármacos que se eliminan preferentemente a través del riñón como los antibióticos amino glucósidos o la digoxina, experimentan una disminución de su aclaramiento renal en niños recién nacidos y en neonatos en relación con los adultos. Geriátrica La disminución de la natalidad y el incremento en la esperanza de vida han aumentado significativamente la población geriátrica, que en los países desarrollados representa ya más del 15% de la población.

La población geriátrica se caracteriza por un deterioro fisiológico progresivo que justifica diversas modificaciones farmacocinéticas y fármaco dinámicas, que adquieren un especial interés considerando la frecuencia de utilización de fármacos en estos pacientes. Variables

como la capacidad vital, capacidad respiratoria, flujo renal o filtración glomerular, experimentan un progresivo descenso desde los 30-40 años de edad, y se hace particularmente significativo a partir de los 60-65 años, edad considerada como punto de corte para la población geriátrica. Estos individuos suelen presentar reducción del flujo sanguíneo y de la motilidad gastrointestinal, disminución en la actividad de los sistemas portadores, reducción de la superficie absorbente y retraso en el vaciamiento gástrico. Todos estos factores pueden contribuir a una disminución en la absorción gastrointestinal y en la biodisponibilidad de numerosos fármacos, aunque no suele tener una gran trascendencia clínica. Por otra parte, los ancianos presentan cambios fisiológicos que pueden afectar a los procesos de distribución tisular de los fármacos. Como consecuencia de la edad se produce una disminución de la masa muscular y ósea, del agua intracelular y de la permeabilidad de las membranas, y un incremento en el porcentaje de tejido adiposo. Paralelamente, presentan una reducción del gasto cardiaco con hipo perfusión sanguínea de los tejidos. Estos cambios inducen alteraciones en el volumen aparente de distribución, que depende del grado de liposolubilidad del fármaco.

En pacientes geriátricos las proteínas totales no se modifican con respecto a los adultos, pero sí la proporción de las diferentes proteínas, disminuyendo la albúmina y manteniéndose los niveles de la glucoproteína ácida. Estos cambios afectan especialmente a fármacos con elevada unión a proteínas y bajo volumen aparente de distribución, como salicilatos y warfarin. Todas estas modificaciones pueden afectar al volumen aparente de distribución de forma diferente. Así, fármacos como diazepam o vancomicina incrementan su volumen aparente de distribución, mientras que en otros como paracetamol, antipirina o morfina se produce una reducción en el volumen aparente de distribución. Teofilina o ceftriaxona, sin embargo, no experimentan modificaciones en el volumen aparente de distribución en pacientes geriátricos. Los ancianos tienen también disminuida su función hepática y renal. Se reduce el tamaño del hígado y el flujo sanguíneo hepático experimenta una reducción del 40%.

La disminución de la capacidad metabólica depende del sistema enzimático afectado, lo que supone un aumento en la variabilidad interindividual del aclaramiento hepático. Las reacciones metabólicas pre sistémicas, o de Fase I, se encuentran más afectadas que las reacciones de conjugación o de Fase II. Los individuos de edad avanzada presentan, asimismo, una disminución de la masa renal, del flujo renal y de la filtración glomerular lo que contribuye a una reducción de la excreción renal y de la secreción tubular. Esta disminución de la funcionalidad renal se refleja en una disminución del aclaramiento de creatinina. Sin embargo, la creatinina sérica apenas se encuentra incrementada, puesto que la reducción en la excreción renal de creatinina se ve compensada por una disminución en su producción, debido a la pérdida de masa muscular que presentan los ancianos. En pacientes geriátricos también se producen alteraciones farmacocinéticas como consecuencia de patologías concomitantes o de interacciones inducidas por la poli terapia, frecuente en este tipo de pacientes. También se han descrito en el anciano alteraciones fármaco dinámicas con cambios de respuesta.

1.4.2 Farmacodinamia

La Farmacodinamia comprende el estudio de los mecanismos de acción de las drogas y de los efectos bioquímicos, fisiológicos o directamente farmacológicos que desarrollan las drogas. Fármaco “sustancia capaz de modificar la actividad celular.” De esta manera se afirma que el fármaco no origina mecanismos o reacciones desconocidas por la célula, sino que se limita a estimular o inhibir los procesos propios de la célula. Para ello debe asociarse a moléculas celulares con las que pueda generar uniones reversibles (generalmente).

Receptores Farmacológicos

Un Fármaco se puede unir a una molécula produciendo una modificación en ella y originar cambios en la actividad celular, ya sea estimulando o inhibiéndola. Los RECEPTORES farmacológicos son: “las moléculas con que los fármacos son capaces de interactuar selectivamente, generándose como consecuencia de ello una modificación en la función celular”.

Afinidad y Eficacia

Afinidad: Es la capacidad que tiene un Fármaco de interaccionar con un receptor específico y formar enlaces.

Eficacia o actividad intrínseca: Es la capacidad para producir la acción fisiofarmacológica después de la fijación o unión del fármaco.

Agonistas

Se dice que un fármaco es agonista cuando se puede unir a un receptor y desencadenar una respuesta. Es decir que un fármaco es agonista cuando además de afinidad por un receptor, tiene eficacia.

Un fármaco es agonista parcial cuando posee afinidad por un receptor pero desencadena una respuesta menor que la de un agonista puro.

Antagonistas

Un fármaco es Antagonista cuando posee afinidad por un receptor, pero no desencadena una respuesta (no posee Eficacia). Es decir que un antagonista posee afinidad, pero carece de eficacia.

Tipos de agonistas:

- **Agonista completo:** aquel que se une a un receptor específico e induce una respuesta máxima
- **agonista parcial:** aquel que actúa sobre un receptor específico induciendo una respuesta sub máxima. Actúa como antagonista de un agonista completo
- **Agonista inverso:** fármaco que desestabiliza el sistema llevándolo a un nivel de actividad por debajo del basal
- **Tipos de antagonistas:**
- **Antagonista no competitivo:** Fármaco que evita que el agonista en cualquier concentración produzca un efecto

- Antagonista competitivo o superable: fármaco que evita que el agonista actúe sobre el receptor específico dependiendo de la concentración del agonista.

Sinergismo

Es el aumento de la respuesta a un fármaco por el empleo simultáneo de otro. Suma: el efecto neto es igual a la suma de las respuestas de cada uno. Implica la unión a los mismos tipos de receptores. Potenciación: el efecto neto es mayor que la suma de los efectos individuales. La unión es en diferentes receptores o la acción se da por mecanismos distintos.

1.5 Efecto placebo

Definición El proceso de sanamiento se divide de manera tradicional en tres partes;

- las propiedades curativas del cuerpo (curso natural de la enfermedad);
- las propiedades curativas específicas, (como es el caso de las intervenciones farmacológicas)
- los cambios inducidos por efectos no específicos de la terapia (en donde, entrarían los placebos).

El efecto placebo es un fenómeno generalizado y universal, que ha acompañado a la práctica de la medicina desde sus inicios. Durante muchos años, ha sido definido como una sustancia inerte. Sin embargo, investigaciones recientes han demostrado que éste es un genuino evento psicobiológico atribuible a todo el contexto terapéutico. Además, hay evidencia de que puede existir en la práctica clínica, incluso si no se administra un placebo. La palabra placebo (del latín, yo por favor) se usó por primera vez en el siglo XIV, debido a un error de traducción del noveno verso del Salmo 116 “Placebo Domino in regione vivorum”, en donde lleva la connotación de desprecio o substitución. En la misma época, en los Cuentos de Canterbury, Chaucer emplea la palabra placebo para nombrar a sus cortesanos aduladores o serviles.² La introducción de los grupos o controles con placebo comenzó en el siglo XVI cuando se administraban procedimientos falsos para separar los efectos reales de los producidos por la imaginación durante los exorcismos.³ En medicina, se emplea para designar una sustancia inerte que puede producir en el enfermo un efecto curativo. En 1785, el Nuevo Diccionario Médico describe al placebo como “la medicina o un método común”; En 1811, la revisión del

Quincy's Lexicon Medicum lo define como un calificativo dado a todo medicamento que se adapta más a favor de beneficiar al paciente. Por su parte, Hornung los describe como una imitación de un tratamiento específico con la ausencia de componentes terapéuticos. Beecher lo menciona como sustancias farmacológicas inertes, pero que cuando se administran pueden tener efectos terapéuticos reales. Basado en estas definiciones, para que exista el efecto placebo debemos tener en cuenta los siguientes criterios básicos:

- El placebo tiene que ser administrado.
- Tiene que haber un efecto que sea provocado por el placebo.
- El efecto secundario del placebo tiene que ser relevante para la enfermedad o el síntoma y tiene que ser un resultado terapéutico.

No obstante, aún existe confusión en medicina al identificar el vocablo placebo como una cosa y no como un efecto, quizá como un indicador del predominio avasallante del empirismo en nuestra concepción del mundo. Más bien debemos considerar al placebo como un efecto y no como una cosa, siendo éste el acompañante inseparable de toda acción terapéutica. Demostrando que no hay un efecto placebo, sino varios. Estos mecanismos pueden ser muy discutidos desde puntos de vista psicológicos y neurobiológicos. Mecanismos psicológicos: Éstos incluyen: expectativas, condicionamiento, aprendizaje, memoria, motivación, el enfoque somático, recompensa y reducción de la ansiedad. Aunque hay una creciente cantidad de investigaciones sobre estos mecanismos, sólo dos están bien estudiados. El primero consiste en la esperanza: los pacientes que recibieron placebo tienen expectativas de futuras respuestas. Muchos experimentos han utilizado simples indicaciones verbales como moduladores de las expectativas. Por ejemplo, un participante a quién se le induce experimentalmente el dolor se le indica que recibirá un placebo en el contexto de dos señales diferentes: la primera es que la crema es inerte y no tendrá ningún efecto y la segunda, que la crema es un potente analgésico. Dichas indicaciones verbales se ha demostrado que manipulan las expectativas de los pacientes y permiten medir el efecto del placebo, por ejemplo: el efecto analgésico del placebo en el dolor clínico y experimental, cambios inducidos por el placebo en el rendimiento motor de la enfermedad de Parkinson, los cambios en las emociones y las respuestas del cerebro en pacientes con adicción a las

drogas. Así mismo, la presencia de un protocolo de condicionamiento incrementa las expectativas lo que resulta en un aumento de la respuesta analgésica al placebo, mostrando que las expectativas median y modulan el efecto placebo además de interactuar con otros constructos como el deseo y la emoción.

TABLA 1. Clasificación de los placebos.

Cicatrices	Permanentes o semipermanentes. Visibles (tatuajes, áreas pintadas en el cuerpo, circuncisión), pero puede incluir tratamientos irreversibles como ¹³¹ I o eventos traumáticos. Las cicatrices de vacunación, cicatrices y las quirúrgicas pueden tener funciones similares.
Tabletas, píldoras, inyecciones	Medicamentos inactivos y pseudomedicaciones.
Toque	Es el recurso por el cual curanderos en otras épocas curaban otras enfermedades.
Palabras	Una buena comunicación con los pacientes puede ser tener algún efecto terapéutico. La confirmación de las creencias de los pacientes incrementa el cumplimiento y la receptividad del efecto placebo.
Gesticulaciones	Incluye todos los movimientos no verbales y cuando no existe contacto físico.
Ambiente local	Ambientes adecuados producen armonía entre el médico y el paciente.
Intervenciones sociales	Medidas o políticas que facilitan los efectos del placebo en la población general.
Otros recursos	Apoyo psicológico u otras terapias de soporte como brazaletes de cobre o parches transdérmicos.

Tabla 2. Mecanismos del efecto placebo en las enfermedades y sistemas fisiológicos.

Dolor	Activación de opioides endógenos y dopamina (placebo); activación de la colecistocinina y desactivación de dopamina (nocebo).
Enfermedad de Parkinson	Activación de la dopamina en el estriado y cambios en la actividad neuronal en el tálamo y ganglio basal.
Depresión	Cambios en la actividad eléctrica y metabólica en diferentes regiones cerebrales.
Ansiedad	Cambios en la actividad del cíngulo anterior y corteza orbitofrontal; variantes genéticas en los transportadores de serotonina y la hidroxilasa 2 triptófano.
Adicción	Cambios en la actividad metabólica en diferentes regiones cerebrales.
Respuestas autonómicas a la estimulación cerebral profunda	Cambios en la excitabilidad neuronal en la región límbica.
Sistema cardiovascular	Reducción de la actividad beta adrenérgica.
Sistema respiratorio	Condicionamiento de los receptores opioides en el centro respiratorio.
Sistema inmune	Condicionamiento de algunos mediadores inmunes (por ejemplo, interleucina 2, linfocitos, interferón gamma).
Sistema endocrino	Condicionamiento de algunas hormonas (por ejemplo, hormona del crecimiento, cortisol).
Rendimiento físico	Activación de opioides endógenos e incremento del trabajo muscular.
Enfermedad de Alzheimer	Control ejecutivo prefrontal y conectividad funcional de las áreas prefrontales.

Características y percepciones de los placebos

Cuando se valora la respuesta terapéutica de un placebo, se tiene que valorar una serie de factores que pueden crear falsas impresiones de los efectos placebos, entre ellas se consideran las siguientes; Mejoría espontánea.

La recuperación espontánea de una enfermedad no ocurre como resultado del efecto placebo. Por ejemplo, uno de los estudios clásicos es el de Diehl, ³⁷ quien realizó un estudio de tratamiento de la gripe con placebo encontrando una respuesta del 35% en los siguientes 6 días. Este estudio muestra muy bien como la enfermedad por sí misma tiene una mejoría espontánea y es difícil valorar que tanto efecto tiene un placebo.

Fluctuación de los síntomas. En pacientes con enfermedades crónicas, las fluctuaciones de los síntomas son constantes, ya que algunos días, éstos pueden presentar mejoría espontánea y en otros días presentar empeoramiento de los síntomas por ejemplo en el caso del dolor.³⁸ Estas fluctuaciones en ocasiones suelen poner en duda los efectos de los tratamientos y sobre todo de los placebos. Para explicar este fenómeno uno de los estudios clásicos es el de Leroy,³⁹ quien en un estudio de tratamiento de angina de pecho observó una mejoría en la sintomatología del 20% de los pacientes que recibían placebo, sin embargo 72% de los enfermos que recibían placebo presentaron deterioro clínico. En este estudio la variación de la sintomatología puede explicar la mejoría en los síntomas de los pacientes tratados con placebo.

UNIDAD II

Farmacología embrionaria, prenatal y Geriátrica

2.1 Fármaco vigilancia

La OMS define 'fármaco vigilancia' como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.

Cuando se crea un nuevo medicamento, este lleva años de desarrollo y de pruebas a través de estudios, sin embargo, en estos estudios no se puede incluir a todos los que podrían llegar a utilizarlo. Además, generalmente se elige a la población y las condiciones en las que se realizan los estudios, para evitar elementos que puedan confundir los resultados. Lo anterior significa que para cuando se aprueba un medicamento, generalmente sólo un grupo reducido de personas lo han utilizado y, por tanto, se ha observado que muchas reacciones adversas, interacciones y otros problemas relacionados con los medicamentos no se identifican sino hasta después de varios años de uso. Es por esto que es importante mantener una vigilancia sobre todos los medicamentos que se encuentran disponibles en el mercado, siendo indispensable para ello la participación del paciente, los médicos, las enfermeras, los farmacéuticos y el laboratorio productor, todos ellos coordinados por la Secretaría de Salud a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia de COFEPRIS.

Los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar y combatir las enfermedades. Sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los fármacos son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o incluso muerte, hasta el punto de que en algunos países figuran entre las 10 causas principales de mortalidad. Al margen del peligro intrínseco que pueda entrañar cada producto, en ocasiones hay pacientes que presentan una sensibilidad particular e impredecible a determinados medicamentos. Además, cuando se prescriben varios fármacos existe siempre el riesgo de que entre ellos se establezcan interacciones perjudiciales. Por ello, dado el vasto arsenal de medicamentos existentes, la elección y utilización del o de los más apropiados y seguros para cada persona exige una considerable

habilidad por parte del facultativo que los prescribe. Para prevenir o reducir los efectos nocivos para el paciente y mejorar así la salud pública es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos, lo que en la práctica supone tener en marcha un sistema bien organizado de farmacovigilancia. La farmacovigilancia (término genérico que designa los procesos necesarios para controlar y evaluar las reacciones adversas a los medicamentos) es un elemento clave para que los sistemas de reglamentación farmacéutica, la práctica clínica y los programas de salud pública resulten eficaces.

Los objetivos de la farmacovigilancia Episodios como la tragedia de la talidomida ponen de relieve la gran importancia de contar con sistemas eficaces de control de los medicamentos.

Los programas de farmacovigilancia persiguen los grandes objetivos siguientes:

- Mejorar la atención al paciente y su seguridad en relación con el uso de medicamentos, así

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

Recuadro 2 Reacciones adversas a los medicamentos: el ejemplo de la talidomida

La talidomida empezó a utilizarse en 1957 y a prescribirse con mucha frecuencia por sus presuntas virtudes como remedio inocuo contra la náusea del embarazo y las náuseas en general. Pero no pasó mucho tiempo sin que se relacionara ese medicamento con una anomalía que causaba graves malformaciones congénitas en los hijos de mujeres tratadas con él durante el embarazo. Antes de 1965 la mayoría de los países habían retirado la talidomida del mercado. No obstante, siguió utilizándose para tratar la lepra, y en fechas más recientes se agregaron muchas más dolencias a la lista de indicaciones, aunque su empleo en tales casos está autorizado únicamente bajo estricta supervisión y por recomendación de un especialista. A pesar de estas precauciones, entre 1969 y 1995, como parte del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas, se describieron 34 casos de embriopatía causada por la talidomida en zonas de Sudamérica donde la lepra es endémica.

como todas las intervenciones médicas y paramédicas;

- Mejorar la salud y seguridad públicas en lo tocante al uso de medicamentos;
- Contribuir a la evaluación de las ventajas, la nocividad, la eficacia y los riesgos que puedan presentar los medicamentos, alentando una utilización segura, racional y más eficaz (lo que incluye consideraciones de rentabilidad);
- Fomentar la comprensión y la enseñanza de la farmacovigilancia, así como la formación clínica en la materia y una comunicación eficaz dirigida a los profesionales de la salud y a la opinión pública.

2.2 Farmacología del feto y el recién nacido

Durante la etapa de vida intrauterina el feto puede estar expuesto a una serie de sustancias que ingiere la madre para su salud. Los efectos de dicha exposición pueden presentarse en el momento mismo de su ingreso al feto, con reacciones que podrían poner en riesgo su integridad, o bien pueden manifestarse más adelante, sobre todo en el momento del parto o incluso semanas después de haber nacido. El ingreso de fármacos o nutrientes al seno fetal depende de ciertas propiedades para poder atravesar la placenta y producir algún efecto nocivo para el feto. Es posible predecir el posible ingreso al feto de las sustancias por sus propiedades fisicoquímicas, tales como la liposolubilidad, el grado de ionización y el peso molecular, entre otras. Igualmente es importante conocer las características del recién nacido y considerarlo como un ente inmaduro para llevar a cabo los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los fármacos, a diferencia de los adultos. Por todo ello, es importante conocer las propiedades del feto y del recién nacido ante el manejo de fármacos y, sobre todo, tomar en cuenta el riesgo-beneficio de su uso para el cuidado del ser humano en desarrollo, tal como se describe en el presente trabajo.

Farmacología durante el periodo gestacional Durante la vida intrauterina, el feto puede estar expuesta a una serie de fármacos y sustancias tóxicas cuyos efectos pueden ser inmediatos y provocar la muerte fetal o producir un daño que puede manifestarse en el nacimiento o incluso semanas, meses o años después. Ha sido difícil establecer una relación entre la

exposición intrauterina a fármacos y los daños patológicos que se producen en el feto, a menos que dicho daño sea confirmado después de algún tiempo.

La placenta forma una interfase maternofetal desde que se implanta el blastocito en el útero hasta que se produce el parto. El trofoblasto primitivo actúa como un dispositivo de anclaje y satisface las necesidades nutricionales de la masa celular interna por fagocitosis del tejido decidual materno. En esta fase del desarrollo se inician los procesos de transporte entre la madre y la masa celular interna. Cuando el trofoblasto se diferencia y la masa de células se interna hacia el embrión, la placenta que es de origen embrionario adopta el papel de los órganos que todavía no se han desarrollado. Así, sus funciones abarcan la producción de una amplia gama de sustancias esenciales para el crecimiento y desarrollo del producto. La placenta es un órgano con inmensas reservas, que opera bajo un factor de seguridad, lo cual ofrece un medio de salvaguarda para el feto. Este hecho se pone de manifiesto por el nacimiento de niños sanos con una placenta deficiente, lo cual demuestra que la placenta es capaz de mantener la suficiencia de sus funciones y conservar al niño indemne.

Varios estudios indican que el número de capas que separan la circulación materna de la fetal condiciona la velocidad de transporte de sustancias a través de la placenta. El grosor de las membranas de la placenta humana varía desde 25 mm al inicio de la gestación hasta aproximadamente 2 mm al término de la misma, lo cual hace suponer que existen cambios en la transferencia de compuestos durante todo el embarazo.

Factores que regulan el intercambio de sustancias madre-feto Mecanismos de transporte placentario Para poder atravesar la placenta, las sustancias siguen ciertos mecanismos básicos de transporte a través de las membranas biológicas, sobre todo procesos de difusión simple. La mayoría de fármacos cruzan la placenta a través de este mecanismo. La velocidad de difusión depende de un gradiente de concentración entre la circulación materna y la fetal, así como de las propiedades fisicoquímicas de las sustancias, tales como su solubilidad en lípidos, su grado de ionización y su peso molecular. Los compuestos con un alto grado de liposolubilidad se transfieren óptimamente, debido a las características estructurales y fisicoquímicas de las membranas; además, la transferencia se favorece cuando se trata de un compuesto no ionizado o de bajo peso molecular. Aunque ha sido demostrada la capacidad

de algunos compuestos endógenos, como la glucosa —y posiblemente el hierro—, de difundir a través de la placenta, no es adecuado inferir que el transporte de fármacos ocurre de la misma forma. Un número importante de nutrientes endógenos, que incluyen aminoácidos, creatinina, sodio, calcio y fosfatos, atraviesan la placenta contra un gradiente de concentración, probablemente por mecanismos activos de transporte. Muy pocos fármacos u otros agentes genobióticos cruzan la placenta de esta forma.

Factores que regulan el transporte placentario de fármacos

Solubilidad en lípidos Como se ha mencionado, los fármacos con alta solubilidad en lípidos cruzan rápidamente la placenta; su paso solamente está limitado por el flujo sanguíneo materno dentro de las lagunas de la placenta. Los fármacos como los barbitúricos, los tranquilizantes menores, los analgésicos narcóticos y los anestésicos locales se transfieren por este mecanismo, por lo que se denominan flujodependientes.

La alta permeabilidad de la placenta a estos fármacos se refleja en su rápida transferencia: después de administrar a la madre un bolo intravenoso de un fármaco con características dependientes del flujo como la meperidina, la concentración fetal máxima (en vena umbilical) se alcanza muy rápidamente. La reducción del flujo sanguíneo placentario como resultado de su disminución en los vasos uterinos produce a su vez una disminución de la transferencia de fármacos. Esto puede ocurrir, por ejemplo, debido a las contracciones uterinas normales durante la labor de parto por la administración de fármacos oxitócicos.

Los fármacos altamente ionizables o insolubles en lípidos pueden transferirse de manera limitada debido a la baja permeabilidad de esta barrera biológica. La velocidad a la cual estas sustancias atraviesan la placenta generalmente no está influida por el flujo, como ocurre en los fármacos liposolubles. **Unión a proteínas** Como se ha mencionado, la transferencia de fármacos no ionizados y liposolubles a través de la placenta es proporcional al gradiente de concentración maternofetal de fármaco libre. Por lo tanto, el paso de fármacos con alta afinidad por las proteínas plasmáticas maternas se retardará, debido a la disminución del gradiente de concentración de fármaco libre disponible. Después de atravesar la placenta, también podrán unirse a las proteínas plasmáticas fetales, que actúan como transportadores para algunas moléculas que cruzan desde la circulación materna. El efecto neto de este

fenómeno es un retardo en alcanzar el equilibrio del fármaco entre ambas circulaciones, ya que debe ser transferida una cantidad relativamente grande, incluso ante un gradiente de concentración bajo, antes de que la concentración de fármaco libre se equilibre. Además, hay diferencia entre la unión de fármacos a proteínas del plasma materno y del fetal. Por ejemplo, algunos fármacos, como los antibióticos, los anestésicos locales, la fenitoína y el fenobarbital, presentan un alto grado de unión a las proteínas maternas, si se compara con la unión a las proteínas fetales; con los salicilatos ocurre lo contrario.

Transporte de algunas sustancias clave

Glucosa

La glucosa es el metabolito principal que requiere el feto en desarrollo; por eso algunas de las primeras investigaciones sobre la transferencia placentaria in vivo se efectuaron para demostrar la de este azúcar. Se sabe que su transporte se realiza por difusión facilitada, mediada por portadores específicos, que favorecen el aporte de glucosa hacia el feto.

Vitaminas Se han descrito diversos sistemas de transporte de vitaminas hidrosolubles, como la colina, el ácido ascórbico y la riboflavina, a través de la membrana microvellositaria. Los estudios en placenta humana muestran que el transporte de colina se produce hacia ambos lados (materno y fetal) del sinciotrofoblasto.

Micronutrientes y hierro Las necesidades fetales de hierro, que son de unos 300 mg totales durante el embarazo, se cubren mediante el transporte trans placentario procedente de la transferrina materna. Durante el embarazo, además de incluir en la alimentación alimentos ricos en hierro, es necesario tomar un suplemento indicado por el médico. La mayoría del hierro que se necesita durante el embarazo es utilizada para aumentar la masa de hemoglobina en la madre. Este aumento ocurre en embarazadas sanas, que tienen suficientes reservas de hierro o que están adecuadamente suplementadas por el mineral.

Insulina Se ha demostrado que la insulina no cruza la placenta en cantidades significativas en el ser humano. Recientemente se han utilizado anticuerpos monoclonales para confirmar que las membranas placentarias humanas contienen distintos tipos de receptores para la insulina y el factor de crecimiento insulínico (insulin-like growth factor [IGF]) como un regulador

importante del crecimiento fetal. Y se ha sugerido que los ligandos de los factores IGF-I e IGF-2 pueden mediar en parte este efecto, promoviendo el correcto desarrollo y funciones de la placenta. Por ejemplo, los niveles plasmáticos de IGF-I están significativamente disminuidos en el día 21 en ratas gestantes con dietas bajas en proteínas. Se puede especular que los niveles reducidos de hormonas maternas, como la insulina, la leptina y el IGF-I, son una señal que relaciona la malnutrición proteica materna con los transportadores principales de aminoácidos en la placenta.

Farmacología del recién nacido

Una vez que el niño nace, es altamente vulnerable, ya que se encuentra expuesto a la posibilidad de sufrir complicaciones derivadas del parto o por el contacto con su nuevo medio ambiente y con microorganismos capaces de infectar y afectar su crecimiento y desarrollo, por lo que en ocasiones es necesario recurrir a la administración de fármacos. Dichos medicamentos pueden presentar una farmacocinética distinta a la de los adultos, debido a la inmadurez de los órganos del recién nacido, en comparación con los de un niño de mayor edad.

2.3 Farmacología en el embarazo

El embarazo es una etapa importante en la vida de la mujer, en la que se producen una serie de cambios fisiológicos, algunos de ellos importantes, y en la que cualquier acontecimiento patológico intercurrente, como por ejemplo una infección o la exposición a un producto tóxico o medicamentoso, puede repercutir de forma negativa, tanto en la gestante como en el feto.

Tras el nacimiento, la leche materna supone el aporte nutricional adecuado para el correcto desarrollo del recién nacido, así como un importante factor de protección celular y humoral, representando la alimentación idónea en los primeros 6 meses de vida. Igual que ocurre durante la gestación, todo acontecimiento intercurrente, como la toma de un fármaco, que acontezca en este período a la madre puede tener consecuencias negativas para la madre y el recién nacido.

Además, si tenemos en cuenta el concepto de uso racional de un medicamento, su adecuada utilización requiere de un correcto conocimiento tanto de las características del fármaco, como de sus indicaciones; pero también requiere del conocimiento de las características de las personas a las que se le prescribe y, en este sentido, existen períodos de la vida, como son los períodos extremos de la vida (recién nacidos y vejez) y las etapas de gestación y de lactancia, que por sus características diferenciales (existen modificaciones farmacocinéticas importantes) requieren de unas consideraciones especiales. En este contexto parece evidente la necesidad de conocer las características especiales que rodean la utilización de los fármacos en los períodos de gestación y lactancia.

Consumo de fármacos

Distintos estudios publicados han puesto de manifiesto que el consumo de fármacos durante el embarazo es elevado, aunque es cierto que va disminuyendo lenta pero progresivamente; dichos estudios evidencian que al menos 9 de cada 10 mujeres embarazadas consumen algún fármaco o suplemento a lo largo de la gestación y, lo que es aún más preocupante, que en un porcentaje nada desdeñable de ellas se trata de automedicación sin ningún tipo de control profesional. Una encuesta realizada a unas 15.000 mujeres gestantes, patrocinada por la Organización Mundial de la Salud, concluyó que aproximadamente el 86% de las gestantes consumía algún medicamento y que el promedio de fármacos consumidos por mujer gestante era de 2,9.

También resulta de interés conocer que aproximadamente el 5% de las embarazadas tienen que continuar tomando algún medicamento que ya consumían con anterioridad por la existencia de alguna patología crónica, destacando por su frecuencia los trastornos psiquiátricos, el asma bronquial, la diabetes mellitus o los procesos reumáticos). Así mismo debe recordarse que los grupos farmacológicos más empleados en esta etapa de la vida son los analgésicos-antipiréticos, los antibióticos, los fármacos para los trastornos gastrointestinales y los suplementos vitamínicos y minerales.

Cambios fisiológicos:

Fisiopatología: La utilización de un fármaco durante el embarazo es una situación especial y única, ya que dicho medicamento puede actuar tanto sobre la madre como sobre el feto, pudiéndose dar la circunstancia de que los potenciales efectos beneficiosos sobre la madre de la toma de un producto se conviertan en efectos perjudiciales sobre el feto y, aunque sea una situación mucho menos frecuente, un medicamento beneficioso para el feto puede producir efectos adversos en la madre. Los cambios fisiológicos que acontecen a lo largo del embarazo pueden modificar la farmacocinética de los medicamentos en las distintas fases de la misma (absorción, metabolismo, eliminación,) y estos cambios pueden afectar tanto a su eficacia y como a su seguridad.

Dichos cambios suelen acontecer, como norma general, de forma gradual y con carácter progresivo, siendo más acusados en los meses finales de la gestación, y tienden a regresar a su situación de partida pocas semanas después de producirse el parto. En la tabla 1 se exponen los cambios fisiológicos más importantes acontecidos y su repercusión sobre la farmacocinética de los fármacos.

Tabla 1. Modificaciones fisiológicas en el embarazo y consecuencias farmacológicas

Proceso farmacocinético	Cambios fisiológicos	Efecto farmacocinético
Absorción	<ul style="list-style-type: none"> - Enlentecimiento del vaciado gástrico - Disminución de la motilidad gastrointestinal - Aumento del flujo sanguíneo 	<ul style="list-style-type: none"> - Ligero retraso en la absorción - Aumento de la absorción - Aumento de la absorción
Distribución	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento del agua corporal total - Disminución de la albúmina plasmática - Disminución de la unión a proteínas 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de la forma activa del medicamento - Aumento del volumen de distribución
Metabolismo	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento actividad enzimas microsómicas - Disminución de la actividad sistema oxidasa 	<ul style="list-style-type: none"> - Modificación de los requerimientos necesarios
Eliminación	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento del filtrado glomerular 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento aclaramiento renal

Riesgos potenciales

Básicamente se pueden agrupar en dos los principales riesgos potenciales que supone la administración de fármacos a lo largo de la gestación; los efectos teratogénicos, que tendrían

su traducción principal en la aparición de malformaciones fetales, y las alteraciones funcionales de los órganos fetales. Se estima que la incidencia de malformaciones congénitas mayores se sitúa en torno al 2-4%, pero que solamente una pequeña proporción de éstas (menos del 5% de dichas malformaciones) parece estar relacionada con la utilización de fármacos.

Para que dicha alteración se produzca es necesario que confluya una serie de circunstancias; la utilización de un fármaco que sea potencialmente teratógeno y que sea administrado a una dosis y durante un período de tiempo suficientes, la existencia de un feto genéticamente susceptible y que esta interacción suceda en un período específico de la gestación. Aunque el riesgo de malformaciones relacionadas con la toma de medicamentos se mantiene a lo largo de todo el embarazo, las etapas de mayor riesgo son las que coinciden con el período de implantación (semana inicial de la gestación) y con el período de organogénesis (aproximadamente las primeras 8 semanas).

Pasado el primer trimestre de gestación, las posibilidades de malformación disminuyen de forma significativa, pero esto no lo convierte en período seguro, ya que en estas etapas de la gestación se produce el crecimiento fetal y el desarrollo funcional de sus órganos, y la interacción de un medicamento puede provocar la aparición de alteraciones tanto en el crecimiento fetal como en el desarrollo funcional. Durante el período de lactancia, las principales alteraciones potenciales son del tipo de aparición de efectos adversos, aunque también pueden producirse alteraciones funcionales al actuar los fármacos sobre órganos no totalmente desarrollados.

Clasificación del riesgo

Conocer el riesgo que conlleva el empleo de un principio activo durante el embarazo o la gestación es vital para disminuir las complicaciones. En este sentido, las clasificaciones que catalogan este riesgo son de gran utilidad para la práctica clínica diaria. La clasificación más aceptada respecto al uso de medicamentos durante la gestación es la publicada por la Food and Drug Administration (FDA), que clasifica los distintos fármacos atendiendo principalmente a los riesgos, pero valorando también los beneficios (tabla 2).

Otra clasificación, menos conocida y empleada y que no presenta diferencias prácticas significativas con la anterior, es la publicada por el Australian Drug Evaluation Committee.

Tabla 2. Seguridad de fármacos en el embarazo. Clasificación de la Food and Drug Administration (FDA)

Categoría	Seguridad	Descripción
A	Estudios controlados no han demostrado riesgo. Riesgo remoto de daño fetal	Estudios en embarazadas no han evidenciado riesgo para el feto durante el primer trimestre de gestación ni existen evidencias durante el resto del embarazo
B	No se han descrito riesgos en humanos. Se acepta su uso durante el embarazo	Estudios en animales no han evidenciado riesgo, pero no existen estudios adecuados en embarazadas, o existen estudios en animales en los que se detectan efectos adversos pero estos no han sido confirmados en embarazadas
C	No puede descartarse riesgo fetal. Su utilización debe realizarse valorando beneficio/riesgo	Estudios en animales han demostrado efectos adversos, pero no existen estudios en embarazadas, o no se dispone de estudios ni en embarazadas ni en animales
D	Existen indicios de riesgo fetal. Usarse sólo en casos de no existencia de alternativas	Estudios en embarazadas han demostrado el riesgo de efecto adversos, pero existen ocasiones en las que los beneficios pueden superar estos riesgos
X	Contraindicados en el embarazo	Estudios en embarazadas y en animales han demostrado que los riesgos potenciales superan claramente a los posibles beneficios

Respecto al empleo de fármacos en el período de lactancia, no existe unidad para utilizar una clasificación única; la tabla 3 recoge la clasificación más utilizada para conocer la seguridad del empleo de los distintos principios activos durante el período de lactancia (existen otras clasificaciones, pero apenas aportan diferencias).

Tabla 3. Seguridad de fármacos en la lactancia

Categoría	Seguridad	Descripción
A	Compatible con la lactancia	No se han evidenciado riesgos para el lactante
B	Precaución. Pueden utilizarse vigilando la aparición de efectos adversos en el lactante	Medicamentos que en determinadas situaciones clínicas del lactante, a determinadas dosis o en ciertas vías de administración estarían contraindicados
B*	Precaución. No se disponen de datos suficientes para su uso en la lactancia	No se dispone de datos suficientes. Determinados fármacos no deben utilizarse, pese a no disponer de datos, por sus características farmacológicas.
C	Contraindicado	Evidencia de efectos adversos importantes o elevada probabilidad de aparición de los mismos

Normas generales de administración de fármacos en embarazo y lactancia

Aunque, como es lógico, la decisión de inicio de un tratamiento farmacológico debe realizarse en base a criterios individualizados teniendo en cuenta los beneficios y los riesgos potenciales en cada caso concreto, siempre es necesario recordar una serie de normas generales para la utilización de medicamentos en períodos especiales como la gestación y la lactancia. En la tabla 4 se exponen unas recomendaciones generales de utilidad en estos períodos.

Tabla 4. Recomendaciones generales para el uso de medicamentos durante el embarazo y la lactancia

- Reevaluar los fármacos consumidos con anterioridad en caso de confirmación de embarazo o lactancia
- Considerar a toda mujer en edad fértil como embarazada potencial en el momento de prescribir un fármaco
- Prescribir únicamente los fármacos absolutamente necesarios
- Restringir de forma rigurosa la prescripción de fármacos durante el primer trimestre de gestación y las primeras semanas de lactancia
- Utilizar fármacos sobre los que existe experiencia constatada sobre su seguridad. En caso de no ser posible, utilizar la alternativa farmacológica de menos riesgo potencial
- Evitar la utilización de nuevos fármacos sobre los que exista menor experiencia sobre su seguridad
- Utilizar la menor dosis eficaz y durante la menor duración posible
- Evitar, siempre que sea posible, la polimedicación
- Informar sobre los peligros de la automedicación en estas etapas
- Vigilar la aparición de posibles complicaciones cuando se pauten fármacos
- En el caso de la lactancia materna, utilizar preferentemente fármacos de vida media corta y realizar la toma justo antes o después de dar el pecho. En caso de precisar fármacos de vida media larga, administrarlos antes del sueño largo del niño

Grupos farmacológicos y patologías más frecuentes

Analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios

La presencia de fiebre, dolor o inflamación, secundarios a un problema intercurrente (p. ej., infección respiratoria, traumatismo, etc.), tienen una incidencia similar durante el embarazo y la lactancia que, en el resto de las etapas de la vida, existiendo únicamente un aumento de las

lumbalgias que afectan a 1 de cada 2 embarazadas a partir del cuarto o quinto mes de gestación, siendo éste un motivo frecuente de consulta y de prescripción de medicamentos.

Además, debe recordarse que algunos estudios han relacionado la presencia de fiebre en el primer trimestre con la aparición de abortos espontáneos y alteraciones en el desarrollo del tubo neural. Antes de pautar ningún medicamento para controlar un episodio de dolor, debe tenerse en cuenta que en múltiples ocasiones el cuadro puede verse aliviado con medidas no farmacológicas, como la fisioterapia, sin necesidad de tener que recurrir a la utilización de fármacos.

El paracetamol es considerado el fármaco de elección de este grupo por tratarse del principio activo sobre el que existe una amplia experiencia de utilización y ser uno de los más seguros dentro del grupo (no se han descrito casos de malformaciones fetales a pesar de atravesar la barrera placentaria), aunque hay que tener en cuenta que cuando es utilizado a dosis elevadas y en tratamientos prolongados puede llegar a producir alteraciones en la función renal del feto.

Respecto al ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos, su uso parece, en general, seguro durante los primeros 2 trimestres de la gestación siempre que se trate de tratamiento de corta duración y a dosis bajas. En las últimas semanas del embarazo, y debido a su acción inhibitoria de las prostaglandinas, pueden provocar diversas complicaciones, como disminución de la contractilidad uterina, prolongación de la gestación y de la duración del parto, aumento de la hemorragia posparto o cierre precoz del ductus, por lo que no se aconseja su utilización durante el último trimestre de gestación (categoría D de la FDA). En general, su uso es seguro durante el período de lactancia, siendo preferible utilizar otro principio activo diferente del ácido acetilsalicílico (en la tabla 5 se detalla información sobre la seguridad en el embarazo y la lactancia de los principios activos más empleados de este grupo de fármacos).

Pese a su amplia utilización, existen escasos datos respecto a la seguridad o no de la utilización de pirazonas (metamizol como principio activo de mayor utilización), por lo que su empleo debe realizarse con precaución tanto durante la gestación como durante el período de lactancia.

Los analgésicos opiáceos presentan bajo riesgo teratógeno, pero su administración durante los últimos meses de la gestación puede provocar depresión respiratoria en el recién nacido. Asimismo, debe recordarse que su empleo prolongado durante el embarazo puede inducir la aparición de cuadros de dependencia y de síndrome de abstinencia neonatales. Durante el período de lactancia pueden ser utilizados con relativa seguridad.

En el abordaje de pacientes con cuadro de migraña están contraindicados los ergotamínicos, tanto en el embarazo como en la lactancia, y tampoco se aconseja la utilización de triptanes por carecer de suficiente información. Teniendo en cuenta estos datos, se aconseja tratar las crisis migrañosas con paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos, siendo posible la profilaxis con betabloqueantes.

Tabla 5. Fármacos analgésicos y antipiréticos

Grupo	Principio activo	Embarazo	Lactancia
Analgésico-antipirético	Paracetamol	B	A
	Ácido acetilsalicílico	C / D (1)	C
Antiinflamatorios no esteroideos	Ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, piroxicam	B / D (1)	A
	Indometacina	B-C / D (1) (2)	A
	Ácido mefenámico, ácido meclofenámico	C / D (1)	A
Pirazolonas	Metamizol	C -¿?	¿?
Analgésicos narcóticos	Tramadol	C	B
	Codeína	C / D (1)	A
	Dihidrocodeína	B / D (1)	B*
	Cloruro mórfico	C / D (1)	B
Esteroides	Prednisona, prednisolona	B-C	B
Antimigrañosos	Dexametasona, triamcinolona	C	B*
	Ergotamínicos	D-X	C
	Rizatriptán, sumatriptán, zolmitriptán	C	A-B-B* (3)

(1) Desaconsejados tercer trimestre (D).

(2) Se desaconseja su uso por riesgo de cierre precoz del ductus.

(3) Rizatriptán (B), sumatriptán (A) y zolmitriptán (B*).

Antibióticos y Antimicrobianos

Los antimicrobianos en general, y los antibióticos en particular, son un grupo farmacológico de más amplia utilización durante los períodos de gestación y lactancia, tanto por procesos relacionados con dichos acontecimientos (p. ej., mastitis, profilaxis por rotura temprana de membranas, etc.), como por procesos de infecciones intercurrentes sin relación directa con ellos (p. ej., amigdalitis aguda, divieso, etc.). Las penicilinas representan un subgrupo seguro y sobre el que existe una amplia experiencia, tanto en el embarazo como en la lactancia, por lo que representan la primera elección en muchos de los procesos; asimismo, los inhibidores de las penicilinas (ácido clavulánico como principio activo de amplio uso), que se emplean de forma asociada a algunas penicilinas para disminuir el nivel de resistencias, pueden ser administrados con seguridad (categoría B).

De igual forma, las cefalosporinas, subgrupo de características similares a las penicilinas en cuanto a su seguridad, representan, en general, una buena opción terapéutica, tanto durante la gestación como en el período de lactancia. Con referencia al grupo de los macrólidos, la eritromicina y la azitromicina pueden emplearse con relativa seguridad, si bien no se recomienda la utilización de la eritromicina en forma de estolato por presentar mayor incidencia de hepatotoxicidad. Es más discutida la utilización de claritromicina, dado que se ha evidenciado que su empleo a dosis altas puede tener efectos teratogénos en mamíferos. Respecto a la telitromicina, perteneciente al grupo de los kétolidos, no existen datos suficientes para clasificar su riesgo, pero la propia ficha técnica del producto desaconseja su utilización por existir datos de alteración de la reproducción en animales y presenta una alta concentración en la leche materna.

Existen tres grupos desaconsejados durante el embarazo; aminoglucosidos, tetraciclinas y fluoroquinolonas. Existen datos que demuestran el potencial nefrotóxico y ototóxico de los aminoglucosidos durante la gestación. Las tetraciclinas pueden depositarse en hueso y dientes fetales, principalmente en la segunda mitad del embarazo, con riesgo de retraso en el crecimiento óseo y defectos en el esmalte dental. Respecto al empleo de fluoroquinolonas, existen estudios que han demostrado la aparición de artropatías en animales. Tampoco se

aconseja la administración de aminoglucósidos durante las primeras semanas de lactancia por la posible acumulación del fármaco en el recién nacido.

En la tabla 6 se presenta la clasificación del riesgo de los principios activos más utilizados en el grupo farmacológico de los antimicrobianos.

Tabla 6. Antibióticos-antimicrobianos

Grupo	Principio activo	Embarazo	Lactancia
Penicilinas	Amoxicilina	B	A
	Amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina, cloxacilina, bencilpenicilina	B	B
Cefalosporinas	Cefuroxima acetilo, cefalexina, cefonizida, cefaclor, cefadroxilo, etc.	B	B-A
Macrólidos	Eritromicina (1), azitromicina	B	A-B
Ketólidos (2)	Claritomicina	C	B
	Telitromicina	¿?	¿?
Aminoglucósidos (2)	Gentamicina, amikacina	C	B
	Tobramicina	D	B*
Tetraciclinas (2)		D	B
Fosfomicina		B	B
Quinolonas (3)	Ácido nalidíxico, norfloxacin, ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino	C	C
Tratamiento tuberculosis	Rifampicina, isoniazida	C	B*
	Etambutol	B	A
	Estreptomicina	D	B
Antivirales	Pirazinamida	C	B
	Aciclovir, famciclovir	B	C
Antifúngicos y antiparasitarios	Clotrimazol (tópico, vaginal)	B	B*
	Miconazol, ketoconazol (orales y tópicos)	C	B
	Nistatina	B-C	A
	Metronidazol	B	B

Vacunas

No existen datos de la existencia de complicaciones teratogénicas por la administración de vacunas durante el período gestacional. Pese a ello, las distintas publicaciones al respecto aconsejan ser prudentes en cuanto a su utilización y, en base a esta prudencia, no administrar vacunas durante el primer trimestre. La vacuna antigripal (en su forma inactivada) y la vacuna combinada antitetánica y antidiftérica (vacuna Td) son las únicas que están indicadas expresamente en la mujer embarazada. La vacuna antigripal debería administrarse a toda gestante cuando el período epidemiológico de gripe coincida con el segundo o tercer

trimestre de gestación. La vacuna tétanos-difteria debería administrarse a toda gestante en las mismas condiciones que fuera del embarazo (vacunación con tres dosis o dosis de recuerdo en función de la situación vacunal de la misma).

La utilización del resto de las vacunas se realizará teniendo en cuenta situaciones individualizadas, valorándose en cada caso de forma conjunta los beneficios (riesgo potencial que la enfermedad pueda suponer o no para la madre o el feto), y los riesgos (potenciales efectos negativos de su administración tanto sobre la madre como sobre el feto) que suponga su administración.

Las vacunas de gérmenes muertos o inactivados y las integradas por toxoides, polisacáridos o subunidades proteicas pueden ser administradas durante la gestación de forma relativamente segura, si bien no se aconseja su administración los primeros 3 meses. Pese a no existir evidencias de complicaciones por su administración, las vacunas de gérmenes atenuados están, en general, contraindicadas durante el período de gestación, no aconsejándose además el embarazo hasta 3 meses después de su administración; son excepciones a este respecto las vacunas anti poliomielitis oral y la anti fiebre amarilla, que pueden emplearse en caso de riesgo, ya que los beneficios superan ampliamente a las complicaciones potenciales de dichas vacunas. Las inmunoglobulinas, tanto el estándar como las hiperinmunes, pueden ser utilizadas durante el embarazo.

Con referencia al período de lactancia, si bien es cierto que la vacuna no se excreta a través de la leche materna, no es menos cierto que los anticuerpos maternos sí pueden transferirse por la leche, contribuyendo a la protección del recién nacido. Pese a este paso de anticuerpos de la madre al recién nacido, no es necesario modificar el calendario vacunal infantil en caso de lactancia materna, ya que ésta apenas interfiere la respuesta inmunológica a las vacunas.

Psicofármacos

La gestación y la lactancia son dos etapas de la vida de la mujer en la que acontecen cambios importantes a nivel fisiológico, pero también existen modificaciones significativas a nivel psicológico, y estos cambios pueden tener repercusiones sobre la salud mental de la mujer

(algunos estudios indican que hasta la mitad de las mujeres sufre algún grado de depresión a lo largo de la gestación y también es reconocida como entidad propia la depresión en el período posparto), pudiendo modificar el curso evolutivo de un proceso existente previamente o siendo el punto de aparición de nuevos procesos patológicos.

Además, en ocasiones existe la necesidad de modificar la administración de psicofármacos utilizados con anterioridad por no ser recomendable su empleo durante el embarazo, y estos cambios terapéuticos pueden suponer la desestabilización de cuadros previamente controlados. Respecto a las benzodiazepinas, grupo farmacológico ampliamente utilizado en el abordaje de la ansiedad y del insomnio, su empleo debe limitarse al máximo durante la gestación por el riesgo potencial de aparición de malformaciones, principalmente cardiovasculares y urogenitales, y la presencia de depresión respiratoria y síndrome de abstinencia en el recién nacido (por dichos motivos su uso debe estar especialmente limitado durante el primer y tercer trimestres de la gestación).

Entre las distintas benzodiazepinas, el principio activo sobre el que existe mayor experiencia es el diazepam, por lo que podría ser de elección en caso de no poder prescindir de su utilización. Por fortuna, existen fármacos que pueden ser buenas alternativas al empleo de benzodiazepinas; entre estas alternativas se encuentran medicamentos como el zolpidem o la buspirona, o el uso de algún antihistamínico del tipo la difenhidramina. Los antidepresivos tricíclicos atraviesan la barrera placentaria, y existen indicios de que pueden ocasionar alteraciones en el feto (principalmente malformaciones craneofaciales y en extremidades) o en el recién nacido.

Actualmente se utilizan más los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, siendo la fluoxetina el principio activo más documentado y, dada su relativa seguridad, puede ser fármaco de elección en caso de precisar del empleo de un antidepresivo. Los antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) no deben utilizarse por el mayor riesgo de malformaciones (existen datos de malformaciones en animales) y por el riesgo de aparición de crisis hipertensivas. Con referencia al grupo de fármacos antipsicóticos, su utilización deberá basarse en un análisis de los beneficios/riesgos dado su potencial teratogénico. En aquellos casos en los que sea precisa su indicación, se aconseja el empleo de

un antipsicótico clásico de alta potencia (haloperidol), dejando como segundas opciones los antipsicóticos atípicos y los clásicos de baja potencia.

Las sales de litio están igualmente contraindicadas por el riesgo de alteraciones cardiovasculares fetales. Tampoco deben emplearse durante el período de lactancia por su efecto tóxico sobre el recién nacido.

En la tabla 7 se expone la clasificación del riesgo de los psicofármacos más utilizados.

Tabla 7. Psicofármacos

Grupo	Principio activo	Embarazo	Lactancia
Benzodiazepinas	Diazepam, lorazepam, lormetazepam	D	B
	Alprazolam, cloracepato dipotásico, oxacepam	D	C
	Flurazepam, triazolam	X	C
Otros Hipnóticos/sedantes	Zolpidem	B	B*
	Buspirona	B	C
	Zolpiclona	C	C
Antidepresivos cíclicos	Imipramina, nortriptilina	D	B
	Amitriptilina, dosipramina	C-D	B*
	Mianserina	¿?	¿?
Antidepresivos ISRS	Fluoxetina	B-C	B
	Paroxetina, sertralina, fluvoxamina	C	B
	Venlafaxina	C	B*
	Citalopram	C	C
Antipsicóticos típicos	Clorpromazina, haloperidol	C	B
	Levomopromazina	C	¿?
Antipsicóticos atípicos	Clozapina	B	C
	Risperidona, olanzapina	C	B
Estabilizadores	Litio	D	C

2.4 Farmacología Geriátrica

La geriatría es una rama de la medicina que se encarga del estudio de los problemas biomédicos que se desarrollan en relación con la vejez. En tal sentido los estudios demográficos demuestran en los últimos 30- 40 años un notable y progresivo incremento de la población anciana. Como consecuencia los fenómenos médicos que ocurren en esta época de la vida son cada vez más frecuentes por lo que el médico general, sin haber recibido un entrenamiento específico en esta área debe sin embargo resolver los particularísimos problemas clínico terapéuticos que ocurren en la vejez.

Fármaco epidemiología geriátrica

La definición de vejez o ancianidad depende de factores relativos. En general, se acepta la edad de 65 años como límite para el comienzo de la ancianidad o vejez. Sin embargo, en los últimos años este concepto ha sufrido algunos embates de quienes creen que la ancianidad en la década última del siglo debería comenzar a los 75 años.

En cualquier caso, la población anciana aumenta progresivamente. En los Estados Unidos esta población (más de 65 años) representa el 12%, es decir aproximadamente 35 millones de personas. Esta población sin embargo consume el 35% de las prescripciones de medicamentos. Se estima que en el año 2000 el porcentaje de ancianos será en este país del 17%. En la Argentina la población anciana es aproximadamente el 8% de acuerdo al último censo de 1989. También el consumo de fármacos es muy alto y debe representar un porcentaje similar o aún mayor. De acuerdo con estadísticas en países desarrollados el 93% de los ancianos ha recibido por lo menos un tratamiento farmacológico en el último año.

Las mujeres consumen más drogas que los hombres y los fármacos de mayor uso son los siguientes: Drogas cardiovasculares: 55% Drogas que actúan en el SNC: 14% Analgésicos y antiinflamatorios: 10% Vitaminas, laxantes, antibióticos, suplementos alimentarios y otros: 21% Esas mismas estadísticas establecen que el promedio de drogas usadas por pacientes ancianos es de 2,9 (USA). En Inglaterra y en los países escandinavos el promedio de droga por paciente es de 5. La conducta prescriptiva en pacientes ancianos es en general mucho mayor que en la población joven, fenómeno que es aún más evidente en pacientes internados. Por

otra parte, la terapéutica múltiple o polifarmacia es más frecuente en los ancianos que en la población general.

Los psicofármacos son utilizados con mayor frecuencia en la vejez habiéndose observado un incremento especial con el uso de ansiolíticos e hipnóticos. El uso indiscriminado de psicofármacos se observa aún en hogares geriátricos. Los progresos en farmacología geriátrica en los últimos años han sido notables por lo que existen numerosos tratamientos para enfermedades crónicas que afectan a personas de edad avanzada. Además, la terapéutica sintomática es muy común, lo que explica el empleo de múltiples medicamentos.

Farmacocinética en la edad avanzada

Los principales parámetros farmacocinéticos se modifican con el envejecimiento alterándose la respuesta a las drogas prescritas. Como un concepto general puede afirmarse que los problemas fármaco terapéuticos originados ocurren en general porque las dosis utilizadas resultan muy altas para los ancianos (dosaje excesivo). Por ende y como una regla general las dosis usuales de los fármacos deben ser reducidas para evitar sobredosis y efectos adversos. Los ancianos poseen un tamaño corporal menor que la población general, y los órganos fundamentales para la bio transformación y eliminación de los fármacos se encuentran en una relativa insuficiencia.

Absorción.

La absorción gastrointestinal de las drogas puede modificarse con la edad, de acuerdo con los siguientes fenómenos:

- La secreción basal, la acidez y la máxima secreción de jugo gástrico disminuyen con la edad. Con frecuencia existe hipotrofia o atrofia de la mucosa gástrica. Como consecuencia el pH del contenido gástrico aumenta y ello dificulta la absorción de drogas ácidos débiles y la solubilidad de otras. Un pH más alcalino acelera el tiempo de vaciamiento gástrico dificultando la absorción de los ácidos débiles e incrementando la absorción de bases débiles ya que llegan más rápidamente al intestino delgado donde se absorben. La aclorhidria también puede dificultar la absorción por razones similares.

- Drogas que modifican la motilidad gastrointestinal como los opiáceos, los anticolinérgicos o los antidepresivos tricíclicos, dificultan la absorción en una forma más importante en ancianos que en los jóvenes.
- La absorción de calcio, hierro, tiamina, vitamina B12 disminuyen con la edad, coincidiendo con la disminución de la actividad de los procesos de transporte activo.
- Biodisponibilidad: las drogas como lidocaína, propranolol o labetalol que poseen un alto índice de metabolización en el primer paso por el hígado exhiben una mayor biodisponibilidad en ancianos que en jóvenes, debido a la relativa insuficiencia hepática. En general, sin embargo, no existen grandes o muy importantes diferencias en la absorción entre jóvenes y ancianos. Se incrementa sin embargo la variabilidad interindividual en la absorción de los medicamentos.

Distribución.

La composición orgánica es un factor muy importante en la distribución de las drogas.

La cantidad total de agua corporal disminuye en los ancianos: 61% del peso corporal en jóvenes, 53% en ancianos.

La masa corporal magra también disminuye 19% del peso corporal en jóvenes y 12% en ancianos.

La grasa o lípidos corporales por el contrario se incrementa: 26-33% en mujeres, 18-20% en hombres del peso corporal en jóvenes; 38-45% mujeres, 36-38% en hombres ancianos. Se presume que las drogas hidrofílicas que se distribuyen en la masa acuosa o en la masa magra corporal principalmente, exhibirán mayor concentración en ancianos, que en jóvenes. El volumen de distribución de una droga hidrosoluble es menor en el anciano con una mayor concentración plasmática. Esto se observa por ejemplo con el 89 alcohol, digoxina, cimetidina por lo que las dosis por Kg de peso deben reducirse. De la misma manera, drogas altamente lipofílicas como el tiopental tienen un mayor volumen de distribución en personas ancianas por la mayor cantidad de grasa corporal.

Los transportadores plasmáticos sufren también algunos cambios en personas de edad avanzada. Por ejemplo, la albúmina que actúa como transportador de drogas ácidos débiles,

disminuye su concentración en los ancianos: 4,7 g/100 ml en jóvenes y 3.8 g/100ml en ancianos.

La glicoproteína ácida, por el contrario, tiende a aumentar en ancianos. Así, las drogas ácidas débiles se unen a albúmina y como está disminuida en el plasma aumenta la fracción libre que es la farmacológicamente activa con la posibilidad de mayores efectos.

Lo contrario ocurriría con bases débiles (lidocaína, por ejemplo) que disminuiría la fracción libre. Por ejemplo: la concentración de droga libre naproxeno en ancianos es el doble que en jóvenes (ácido débil), lo mismo pasa con otros ácidos débiles, pero en menor proporción con un 50% de incremento de droga libre: acetazolamida, ácido valproico, diflunizal, salicilatos, warfarina, difenilhidantoína y fenilbutazona. Algunas drogas como la fenitoína por ejemplo requieren el dosaje plasmático para una mayor seguridad en la dosificación. 5. Cambios en la perfusión hística: con el envejecimiento se observa también una disminución del gasto cardíaco y de la resistencia periférica, lo que puede traer una disminución en los flujos sanguíneos regionales, ello puede ocasionar importantes repercusiones en la absorción, distribución y los efectos farmacológicos de las drogas. Debe tenerse en cuenta la especial situación de los flujos sanguíneos de los riñones, hígado, cerebro, pulmones, corazón, etc.

Metabolismo

En general puede afirmarse que el metabolismo hepático disminuye con la edad, los cambios ocurren sobre todo en fase I del metabolismo, es decir que se hallan disminuidas principalmente las oxidaciones, y más o menos preservadas las glucuronoconjugaciones. Esto puede plantear problemas en ancianos con la utilización de diferentes medicamentos como por ejemplo ansiolíticos o hipnóticos. La mayoría de los benzodiazepinas (BZ) deben ser primero oxidadas (metabolitos activos, fase I) y luego conjugadas (metabolitos inactivos, fase II). Los metabolitos oxidados pueden ser activos y ligarse o unirse al receptor de BZ (aunque en general poseen menos actividad que la droga madre). Los metabolitos glucuronoconjugados son inactivos y se excretan con facilidad. Los ancianos tienen disminuidos: la masa hepática, el flujo hepático y las oxidaciones. Esto hace que la fase I se demore y se acumulen droga activa y metabolitos activos, produciendo un efecto de sobredosis y posible incremento de los efectos adversos.

La glucuronación, sulfatación y acetilación no estarían tan afectadas en ancianos (fase II). En pacientes con cirrosis, enfermedad hepática avanzada o en ancianos no se afecta significativamente la actividad enzimática conjugativa. En estos casos especiales se puede administrar oxazepam, temazepam o lorazepam, los cuales son metabolizados exclusivamente por conjugación, teniendo especial cuidado con el lorazepam, sobre todo en ancianos por la alta incidencia de amnesia y confusión mental que produce. Podemos decir que las BZ de acción intermedia y prolongada son más susceptibles de acumulación y son las que necesitan mayores ajustes de las dosis y/o intervalos entre las mismas en hepáticos y ancianos. Según estudios recientes, las dosis de benzodiazepinas se deberían reducir a la mitad en ancianos (Martindale, 1993), tratando de evitar la vía intravenosa por la posibilidad de producir apneas.

Excreción.

La excreción renal declina también con la edad.

El clearance de creatinina puede reducirse hasta en un 50% a los 80 años (comparado con jóvenes de 25-30 años). Por supuesto existe una gran variación interindividual. Entre los 20-40 años el clearance de creatinina es de 140 ml/min. De 40-55 años es de 127 ml/min. De 65 a 75 es de 110 ml/min y de 75 a 85 es de 95 ml/min. La excreción de las drogas se afecta en forma similar, la filtración glomerular y las funciones excretoras tubulares se afectan por igual. Esto puede resultar en un claro incremento de la vida media de las drogas, tendencia a acumulación y producción de efectos tóxicos. Fácilmente de observar con digoxina, por ejemplo, que se elimina por riñón. Particularmente las siguientes drogas disminuyen su eliminación renal en ancianos: Aminoglucósidos, ampicilina, cefalosporinas, doxiciclina, sulfonamidas, tetraciclinas. Tiazidas, furosemida y triamtirene. Atenolol, digoxina. Fenobarbital, amantadina, cloropropamida.

UNIDAD III

Farmacología en procesos patológicos

3.1 Fármacos cardiovasculares

El sistema circulatorio tiene como función principal el aporte y remoción de gases, nutrientes, hormonas, etc. de los diferentes órganos y tejidos del cuerpo, lo que se cumple mediante el funcionamiento integrado del corazón, los vasos sanguíneos y la sangre. Su “producto final” es el gasto o débito cardiaco, que corresponde a la suma de los diferentes flujos sanguíneos regionales. En condiciones normales estos flujos se regulan por diferentes mecanismos de carácter local o general: pH, pO₂, tono simpático, hormonas, etc. que mantienen un flujo sanguíneo acorde a las características de funcionamiento de cada órgano o tejidos en particular.

En 1918, Starling reconoce la propiedad del corazón de contraerse en forma proporcional a su llenado (a mayor llenado, mayor volumen de eyección), hasta un nivel en que mayores incrementos de volumen no se acompañan de aumentos del gasto. Esta propiedad se origina fundamentalmente en las características de la estructura contráctil del miocardio.

Las diferentes fases de un ciclo cardiaco son: llenado diastólico, contracción isovolúmica, eyección y relajación. En este esquema es importante destacar:

El volumen diastólico final, que es el volumen al momento de iniciarse la contracción. Está determinado por el volumen ventricular al término de la eyección, más el retorno venoso. A este volumen diastólico corresponde una presión diastólica, que es función de la distensibilidad ventricular.

Durante la contracción se genera una presión intraventricular, que en un momento supera la presión diastólica aórtica, iniciándose la eyección, la que termina con la relajación del ventrículo izquierdo (VI).

La diferencia entre el volumen diastólico final y el volumen sistólico final es el volumen sistólico de eyección. La fracción de eyección es la relación entre el volumen de eyección y el diastólico, es decir, es el porcentaje del volumen diastólico que es eyectado en cada sístole.

Este índice es relativamente constante en condiciones fisiológicas y se altera en forma significativa en condiciones de fallo miocárdico.

En condiciones normales, se producen importantes cambios circulatorios a los cuales el corazón se adapta de acuerdo a sus propias características. A continuación, analizaremos las consecuencias de las variaciones de la precarga y de la postcarga. Se llama “precarga” a la tensión pasiva en la pared ventricular al momento de iniciarse la contracción y está fundamentalmente determinado por el volumen diastólico final. Equivale a la “longitud inicial” en los estudios en fibra aislada. En situaciones fisiológicas se relaciona principalmente con el retorno venoso, observándose que a mayor precarga o retorno venoso se observa un aumento del volumen de eyección.

Por el contrario, si el llenado ventricular es menor, el volumen eyectivo también será menor. Se llama “poscarga” la tensión contra la cual se contrae el ventrículo. El componente fisiológico principal es la presión arterial, pero también depende, entre otras variables, del diámetro y del espesor de la pared ventricular. Al producirse aumentos de la presión arterial, se determina una mayor dificultad al vaciamiento, con disminución transitoria del volumen eyectivo y aumento del volumen residual. Si el retorno venoso se mantiene sin cambios, se produce un progresivo aumento del volumen diastólico ventricular, lo que permite un mayor vaciamiento y recuperación de los volúmenes de eyección. Por el contrario, si hay disminución de la resistencia vascular periférica y disminución de la post-carga, el ventrículo podrá contraerse en forma más completa, observándose un aumento del volumen de eyección. De esta manera se puede apreciar como cambios en el llenado ventricular (pre-carga) o en la resistencia periférica (post-carga) se acompañan de cambios adaptativos prácticamente instantáneos del corazón.

Adicionalmente, el corazón se adapta a las demandas circulatorias por cambios en la contractilidad: el concepto de contractilidad se refiere a la capacidad contráctil del músculo cardiaco, independiente de variables tales como la elongación inicial, la post-carga, la frecuencia cardiaca, etc. Esta característica es imposible de medir y sólo se pueden hacer aproximaciones a ella. Por lo tanto, en la práctica usamos el concepto de contractilidad como la propiedad del músculo cardiaco de generar más o menos fuerza, con iguales volúmenes.

Esta propiedad permite al corazón adaptarse a variaciones del retorno venoso o de la resistencia periférica sin que necesariamente se produzcan cambios de su volumen diastólico.

En condiciones normales la contractilidad está principalmente determinada por la actividad adrenérgica. Otro mecanismo fundamental para la adaptación del corazón, son las variaciones de la frecuencia cardíaca, que están reguladas por un equilibrio entre la actividad simpática y parasimpática. En resumen, las características de la fibra miocárdica y su forma de responder a las variaciones de llenado ventricular (precarga), a los cambios en la resistencia periférica (postcarga) y a los estímulos neurohumorales, particularmente el tono simpático, junto con las variaciones fisiológicas de la frecuencia cardíaca, explican la extraordinaria capacidad del corazón para responder a las diferentes demandas periféricas.

Inotrópicos

Los inotrópicos mejoran la contractilidad miocárdica y tienen efectos sobre los vasos periféricos; algunos son vasodilatadores (dobutamina), otros vasoconstrictores (noradrenalina) y otros pueden mostrar ambos efectos dependiendo de la dosis (dopamina, adrenalina).

Los inotrópicos se clasifican en:

- Aminas simpaticomiméticas
- Glucósidos cardíacos
- Otros no glucósidos/no simpaticomiméticos

Dopamina

Forma farmacéutica: Ampollas de 200 mg en 5 ml.

Efectos farmacológicos hemodinámicos: A bajas concentraciones incrementa la filtración glomerular, el flujo renal y la excreción de sodio al actuar sobre receptores dopaminérgicos.

A concentraciones moderadas actúa sobre los receptores beta I adrenérgicos, produciendo efecto inotrópico positivo. A dosis mayores a 10 mcg/kg/minuto, aumenta la resistencia vascular sistémica (por estímulo de los receptores alfa I y adrenérgicos).

Indicaciones Shock cardiogénico y shock séptico, edema de pulmón asociado a hipotensión o con mala respuesta a tratamiento habitual. Bloqueo AV avanzado como puente a MP intravenoso (clase IIb).

Contraindicaciones y precauciones:

El uso de dopamina está contraindicado en el feocromocitoma. Se debe tener cuidado en pacientes con taquiarritmias, hipoxia, hipercapnia, acidosis en enfermedad vascular como el Raynaud.

Reacciones adversa:

Las reacciones adversas comunes incluyen náuseas, vómitos, cefalea, taquicardia, arritmias e hipertensión. La extravasación local puede producir necrosis tisular y requiere tratamiento con una infusión local de fentolamina. Reacciones raras con las infusiones prologadas incluyen gangrena de los dedos.

Posología:

Diluir 2 ampollas en 250 cc de SSF e iniciar perfusión para dosis dopaminérgica en un paciente de 70 kg a 6-8 mL/h. Ajustar las dosis al peso y según el efecto que se desea conseguir. $\frac{3}{4}$ 0.5-5 mcg/kg/minuto: dosis dopaminérgica. $\frac{3}{4}$ 5-10 mcg/kg/minuto: dosis inotrópica. $\frac{3}{4}$ 10-20 mcg/kg/minuto: dosis vasopresora.

Dobutamina

Forma farmacéutica:

Solución inyectable: Ampollas de 250 mg en 5 ml.

Efectos farmacológicos hemodinámicos:

La dobutamina es un agonista selectivo de los receptores b-I por lo que tiene actividad inotrópica positiva intensa, mínimo efecto vasoconstrictor y crono trópico. Vasodilatador potente con la consecuente disminución en la presión tele diastólica ventricular izquierda.

Indicaciones: Shock carcinogénico en IAM, edema de pulmón asociado a hipotensión o con mala respuesta a tratamiento habitual, suele asociarse con dopamina.

Contraindicaciones y precauciones: La dobutamina está contraindicada en pacientes con estenosis subaórtica hipertrófica idiopática y en pacientes con hipersensibilidad demostrada a la droga.

Reacciones adversa:

Puede incrementar el shunt intrapulmonar. Con enfermedad coronaria puede precipitar angina. Taquicardia, fibrilación auricular, hipotensión inicial.

Posología:

Se diluyen 2 ampollas (500 mg) en 250 cc de SSF y se inicia perfusión continua a una velocidad de 8-10 mL/h, ajustando según respuesta hasta 25.30 mL/h para unos rangos de dosis de 2 - 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Puede presentarse hipotensión inicial.

Adrenalina

Forma farmacéutica:

Solución inyectable: Ampollas por 1 mg/1 ml

Efectos farmacológicos hemodinámicos: Tiene actividad alfa y betadrenérgica. Aumenta la frecuencia y contractilidad miocárdica. A dosis bajas produce vasodilatación. A dosis más altas incrementa la resistencia vascular sistémica.

Indicaciones:

Parada cardio-respiratoria, shock anafiláctico, en dilución a dosis bajas se puede utilizar en BAV de tercer grado como paso previo a implante de marcapasos (clase IIb).

Contraindicaciones y precauciones: En pacientes con shock al mejorar la presión de perfusión aumenta el flujo renal.

Reacciones adversa:

Ansiedad, náusea, vómito, temblor. Taquicardia sinusal, taquiarritmias supra o ventriculares. Vasoconstricción y disminución de la función renal.

Posología:

En parada cardio-respiratoria: bolo de 1 mg/1ml IV, según normas de protocolo parada cardio-respiratoria ACC/AHA. En bloqueo AV completo: Diluir 1 ampolla (1mg/1ml) en 250 cc de SSF e iniciar infusión continua a 15-60 ml/h. En shock anafiláctico: 0.5-1 mg SC.

Noradrenalina

Forma farmacéutica:

Solución inyectable: Ampollas de 4mg/4ml y de 1mg/ml.

Efectos farmacológicos hemodinámicos: Efecto alfa 1 potente, beta 1 moderado y beta 2 nulo. Produce considerable elevación de la resistencia periférica. El flujo renal esplácnico y hepático disminuye, pero el coronario puede aumentar por incremento de la presión de perfusión.

Indicaciones:

Shock principalmente en el de origen distributivo, o asociado a bajas resistencias vasculares periféricas.

Reacciones adversa:

Son similares a los descritos para la adrenalina, pero en menor grado. Por su amplia vasoconstricción visceral y periférica dosis dependiente, puede producir isquemia visceral.

Posología:

Diluir 10 mg en 100 cc de SG 5% e iniciar la perfusión continua a 3-10 ml/h hasta 50 ml/h (infundir 0.05-1.5 mcg/kg/minuto).

Isoproterenol

Forma farmacéutica:

Solución inyectable: Ampollas por 1 mg

Efectos farmacológicos hemodinámicos: Produce marcado aumento de la frecuencia cardiaca. Disminuye la resistencia vascular sistémica y pulmonar. Mejora la contractilidad miocárdica.

Indicaciones:

Bloqueo AV de tercer grado, como puente a implante de marcapasos provisional transvenoso (clase IIb).

Contraindicaciones y precauciones:

Contraindicado en: Taquiarritmias. Taquicardia o bloqueo cardíaco producido por intoxicación digitálica. Angor pectoris. Hipersensibilidad a simpaticomiméticos. Utilizar con precaución en: insuficiencia coronaria, hipertiroidismo, hipertensión arterial con hipovolemia. La relajación de la vasculatura pulmonar puede aumentar el shunt y disminuir la presión arterial de oxígeno. En acidosis, shock hipokaliemia, tratamientos con digoxina. Al estimular la producción de insulina y la glucogenolisis pudiendo dificultar el manejo de la diabetes mellitus. En pacientes con feocromocitoma, cualquier agente adrenérgico puede desencadenar una crisis hipertensiva.

Reacciones adversa:

Taquicardia, arritmias ventriculares, angina, hipo o hipertensión arterial.

Posología:

Diluir 5 ampollas en 250 cc de SSF e infundir entre 10-30 ml/h. No sobrepasar esta dosis por alto riesgo de taquicardia y arritmias ventriculares.

Digoxina

Forma farmacéutica:

Comprimidos: 0,25 mg. Inyección intravenosa: Ampollas de 0,25 mg para inyección en bolo lento en 2-3 minutos, o diluida en 100 cc de suero salino en 30 minutos

Indicaciones:

Control de la frecuencia cardíaca en fibrilación auricular, especialmente asociada a insuficiencia cardíaca, no se ha demostrado mejoría en supervivencia en ICC.

Contraindicaciones:

Miocardiopatía hipertrófica obstructiva; síndrome de Wolf Parkinson-White u otras vías accesorias, sobre todo si se acompaña de fibrilación auricular; bloqueo cardíaco completo intermitente; bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado. Precauciones: infarto de miocardio reciente; síndrome del seno enfermo; enfermedad pulmonar grave; enfermedad tiroidea; edad avanzada (hay que reducir la dosis); alteración renal; hay que evitar la hipokaliemia; hay que evitar la administración intravenosa rápida (náusea y riesgo de arritmias); gestación y lactancia.

Efectos adversos:

Habitualmente asociados a una dosis excesiva e incluyen anorexia, náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal; alteraciones visuales, cefalea, fatiga, somnolencia, confusión, delirio, alucinaciones, depresión; arritmias, bloqueo cardíaco; raramente erupción, isquemia intestinal.

Posología:

Digitalización rápida: tres primeras dosis de 1 ampolla/ 0,25 mg cada 8 horas en bolo lento o diluida en 100 cc de suero salino IV y continuar con 1 amp IV o 1 comprimido VO cada 24 horas ajustando según FC. Digitalización lenta: 1 ampolla IV o 1 comprimido VO cada 24 horas, ajustando según respuesta.

Fármacos antiarrítmico

La clasificación más ampliamente aceptada es la basada en las propiedades electrofisiológicas y/o su mecanismo de acción.

CLASE	MECANISMO DE ACCION	FARMACOS
I	Anestésicos locales	
IA	Prolonga potencial de acción	Quinidina, procainamida, disopiramida
IB	Acortan potencial de acción	Lidocaína, tocainida, mexiletina, difenilhidantoina
IC	No afecta potencial de acción	Encainida, flecainida
II	Antagonista de receptores betaadrenérgicos	Betabloqueadores
III	Incrementa refractariedad	Amiodarona, bretilio
IV	Inhiben corriente lenta	Calcioantagonistas

3.2 Farmacoterapia del sistema respiratorio

Antiasmáticos Asma

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por episodios de obstrucción reversible de la vía aérea a causa de una hipersensibilidad bronquial; la inflamación puede dar lugar a obstrucción irreversible en algunos pacientes. Una clasificación basada en la gravedad antes del inicio del tratamiento y la progresión de la enfermedad es importante cuando hay que decidir el tratamiento. Según la gravedad, se puede clasificar en intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave. Estas categorías son útiles para el tratamiento de la enfermedad porque tiene un abordaje escalonado que debe ser discutido con el paciente antes de iniciar el tratamiento. El grado de terapia aumenta a medida que se incrementa la gravedad del asma, con el paso a un escalón inferior si la mejoría es sostenida (véanse las tablas sobre el tratamiento después).

Inhalación.

Los antiasmáticos se pueden administrar por vías diferentes, como inhalatoria, oral y parenteral (subcutánea, intramuscular o intravenosa). La principal ventaja de administrar los

fármacos directamente a la vía aérea por vía inhalatoria es que se pueden alcanzar concentraciones elevadas de manera más eficaz y rápida en la vía aérea, y permite minimizar o evitar los efectos adversos sistémicos. Es importante que los pacientes reciban instrucciones cuidadosas sobre el uso de la inhalación (con un inhalador con dosis medida) presurizada (aerosol) para obtener resultados óptimos. Antes de usarlo, el inhalador debe agitarse bien. Después de espirar al máximo, la boquilla del inhalador debe colocarse bien en la boca y los labios fuertemente cerrados alrededor. El paciente debe inhalar profundamente por la boca mientras actúa el inhalador. Tras aguantar la respiración durante 10 segundos o más tiempo como se pueda, la boquilla se retira y el paciente espira lentamente. Es importante comprobar que los pacientes siguen usando sus inhaladores correctamente pues la técnica inadecuada se puede confundir con un fracaso terapéutico. Las cámaras espaciadoras aportan un espacio entre el inhalador y la boca. Pueden ser beneficiosas en pacientes como los de edad avanzada, niños pequeños y los asmáticos a quienes les resulta difícil de usar los inhaladores o los que tienen dificultad para sincronizar su inspiración con la administración del aerosol. También se recomienda una cámara espaciadora de gran volumen para inhalar dosis elevadas de corticoides a fin de reducir la acumulación orofaríngea que puede causar candidiasis. Los inhaladores con dosis medida con espaciador son menos caros y pueden ser tan eficaces como los nebulizadores, aunque la liberación del fármaco puede verse afectada por la cámara espaciadora elegida.

Oral.

La vía de administración oral se utiliza cuando no es posible la vía inhalatoria. Cuando un fármaco se administra por vía oral, los efectos adversos son más frecuentes que por vía inhalatoria. Los fármacos administrados por vía oral en el tratamiento del asma incluyen estimulantes beta-2 adrenérgicos, corticoides y teofilina.

Parenteral.

Fármacos como los estimulantes beta-2 adrenérgicos, corticoides y la aminofilina se pueden administrar por inyección en el asma aguda grave cuando la vía inhalatoria es inadecuada o inapropiada. Si el paciente se está tratando de manera ambulatoria, es necesario organizar un traslado urgente al hospital.

Gestación.

El asma descompensada en mujeres gestantes puede causar efectos adversos en el feto, con riesgo de mortalidad perinatal, incremento de la prematuridad y bajo peso al nacer. Por este motivo, está justificado el uso de fármacos para obtener un control óptimo del asma. La administración de fármacos inhalados durante la gestación tiene la ventaja de que las concentraciones plasmáticas del fármaco no son lo bastante elevadas para ejercer algún efecto sobre el feto. Las exacerbaciones agudas se deben tratar de manera agresiva a fin de evitar la hipoxia fetal.

Xantinas

Las xantinas, como teofilina y aminofilina, relajan la musculatura lisa bronquial y alivian el broncospasmo, así como estimulan la respiración. La absorción de teofilina por vía gastrointestinal habitualmente es rápida y completa. Es metabolizada en el hígado, pero su semivida de eliminación puede variar mucho en algunas enfermedades como la alteración hepática y la insuficiencia cardíaca, con la administración concomitante de algunos, así como por factores como la edad, el tabaquismo y el consumo de alcohol. La variación en la semivida de eliminación puede ser importante, porque la teofilina tiene un margen estrecho entre los efectos terapéuticos y los tóxicos. A dosis terapéuticas, algunos pacientes presentan náusea y diarrea, y cuando las concentraciones plasmáticas superan el margen recomendado de 10-20 mg/litro (55-110 micromol/litro) se pueden producir arritmias y convulsiones, que pueden ser mortales. Por tanto, se recomienda determinar las concentraciones plasmáticas. La teofilina está indicada en el tratamiento del asma crónica, habitualmente en forma de preparados de liberación retardada, que mantienen unas concentraciones plasmáticas adecuadas durante 12 horas. Se utiliza como adyuvante al tratamiento con agonistas beta₂ o corticoides cuando se requiere una broncodilatación adicional, pero aumenta el riesgo de efectos adversos con los agonistas beta₂.

Cuando se administra en dosis única por la noche, los preparados de liberación retardada pueden ser útiles para regular el asma nocturna y los sibilantes por la mañana. Las características de la absorción de los preparados de teofilina de liberación retardada varían considerablemente y es importante mantener al paciente con la misma presentación de

marca. La teofilina se administra en inyección como aminofilina (una mezcla de aminofilina con etilendiamina) que es 20 veces más soluble en agua que la teofilina sola. Se administra en inyección intravenosa lenta en las crisis de asma graves.

CORTICOIDES

Inhalados.

Los corticoides inhalados, como la beclometasona, son los antiinflamatorios más eficaces para el tratamiento del asma. Se recomiendan para el tratamiento del asma a largo plazo en pacientes que reciben un estimulante beta-2 adrenérgico más de una vez al día. El uso regular de corticoides inhalados reduce el riesgo de exacerbaciones del asma. Para obtener la máxima eficacia, se recomienda el uso regular de corticoides. La mejoría sintomática suele ser efectiva después de 3 a 7 días de tratamiento. Las pautas prolongadas con dosis altas de corticoides inhalados son útiles para el tratamiento del asma persistente grave, porque reducen la necesidad de tratamiento prolongado con corticoides oral y presentan menos efectos adversos sistémicos. Los corticoides inhalados pueden producir efectos adversos locales como candidiasis orofaríngea, disfonía y tos ocasional por irritación de vías altas. El uso de cámaras espaciadoras reduce el depósito orofaríngeo y disminuye la incidencia de candidiasis. El riesgo de efectos sistémicos de los corticoides inhalados es bajo y depende de la dosis y la potencia del corticoide, así como de su biodisponibilidad y la semivida plasmática de su fracción absorbida por vía sistémica. Los efectos sistémicos son muy raros e incluyen atrofia cutánea y facilidad de hematomas, un pequeño aumento del riesgo de glaucoma y cataratas, supresión suprarrenal, disminución del metabolismo óseo y retraso de crecimiento en niños.

CORTICOIDES SISTÉMICOS.

Los corticoides orales se pueden utilizar como “tratamiento máximo” para conseguir regular el asma de un paciente. Esto puede ser útil cuando se inicia un tratamiento prolongado en un paciente con asma descompensada o como una pauta corta “de rescate” en cualquier fase para una exacerbación aguda. El tratamiento prolongado con corticoides orales puede ser necesario para tratar el asma persistente grave, pero su uso está limitado por el riesgo de

efectos adversos significativos. En estos casos, los corticoides inhalados a dosis altas se deben seguir para que las necesidades orales se reduzcan al mínimo. Las dosis por vía oral se deben administrar en dosis única por la mañana para reducir la alteración de la secreción circadiana de cortisol.

Salbutamol

El salbutamol es un agonista beta₂-adrenérgico representativo. Hay varios fármacos alternativos Comprimidos, salbutamol (como sulfato) 2 mg, 4 mg Jarabe, salbutamol (como sulfato) 2 mg/5 ml Inyección (Solución para inyección), salbutamol (como sulfato) 50 microgramos/ml, ampolla 5 ml Inhalación en aerosol (Inhalación presurizada) salbutamol (como sulfato) 100 microgramos/inhalación medida Solución de nebulizador, salbutamol (como sulfato) 5 mg/ml, ampollas 20 ml Indicaciones: profilaxis y tratamiento del asma; parto prematuro

Precauciones:

Hipertiroidismo, insuficiencia miocárdica, arritmias, sensibilidad al alargamiento del intervalo QT, hipertensión, gestación (pero para el uso adecuado; véase también las notas anteriores); lactancia (Apéndice 3); diabetes mellitus—sobre todo la administración intravenosa (vigilancia de la glucemia; se ha descrito cetoacidosis)

Posología:

Asma crónica (cuando la inhalación es ineficaz), por vía oral, ADULTOS 2-4 mg 3 o 4 veces al día; en algunos pacientes hasta un máximo de 8 mg 3 o 4 veces al día; NIÑOS menores de 2 años, 100 microgramos/kg 4 veces al día, 2-6 años, 1-2 mg 3-4 veces al día, 6-12 años, 2 mg 3-4 veces al día

Beclometasona, dipropionato

La beclometasona es un corticoide representativo. Hay varios fármacos alternativos Inhalación en aerosol (Inhalación presurizada) dipropionato de beclometasona 50

microgramos/inhalación medida (inhalador con dosis estándar), 250 microgramos/inhalación medida (inhalador con dosis alta)

Indicaciones:

Asma crónica no regulada con los agonistas beta₂ adrenérgicos de corta duración

Precauciones: véanse las notas anteriores; tuberculosis activa o latente; el tratamiento sistémico puede ser necesario en períodos de estrés o cuando la obstrucción de vías aéreas o la presencia de mucosidad impide el acceso de los fármacos a las vías más estrechas; no se recomienda en los síntomas agudos; vigilancia de la altura en niños que reciben tratamiento prolongado si hay retraso del crecimiento, revise el tratamiento.

Posología:

Asma crónica, por inhalación en aerosol (inhalador con dosis estándar), ADULTOS 200 microgramos dos veces al día o bien 100 microgramos 3- 4 veces al día (en casos más graves, inicialmente 600-800 microgramos al día); NIÑOS 50-100 microgramos 2-4 veces al día o bien 100-200 microgramos dos veces al día.

Teofilina y aminofilina

La aminofilina es un broncodilatador xantínico representativo. Hay varios fármacos, como la teofilina, alternativos Comprimidos, teofilina 100 mg Comprimidos de liberación retardada, teofilina 200 mg, 300 mg Inyección (Solución para inyección), aminofilina 25 mg/ml, ampolla 10 ml Indicaciones: asma crónica, también el asma nocturna; asma aguda grave.

Contraindicaciones: porfiria; hipersensibilidad conocida a la etilendiamina (para la aminofilina)

Precauciones: enfermedad cardíaca, hipertensión, hipertiroidismo, úlcera péptica, epilepsia, alteración hepática o gestación; lactancia; edad avanzada, fiebre; los fumadores pueden requerir dosis más altas o más frecuentes; interacciones:

Posología: Asma crónica, por vía oral (en comprimidos), ADULTOS y NIÑOS mayores de 12 años, 100-200 mg 3-4 veces al día después de las comidas; por vía oral (en comprimidos de liberación retardada) ADULTOS 300-450 mg cada 12 horas.

Asma nocturna, por vía oral (en comprimidos de liberación retardada), ADULTOS necesidades diarias totales en una sola dosis por la noche **NOTA**. La concentración plasmática de teofilina para una respuesta óptima 10- 20 mg/litro (55-110 micromol/litro); margen terapéutico estrecho; véanse las notas anteriores; un margen de 5-15 mg/litro (27,5-82,5 micromol/litro) puede ser eficaz y asociarse a menos efectos adversos.

Asma aguda grave (no previamente tratada con teofilina), por inyección intravenosa lenta (durante 20 minutos como mínimo), ADULTOS y NIÑOS 5 mg/kg; mantenimiento, por infusión intravenosa, ADULTOS 500 microgramos/kg/hora; NIÑOS 6 meses-9 años, 1 mg/kg/hora, 10-16 años, 800 microgramos/kg/hora, ajustados según la concentración plasmática de teofilina.

3.3 Principales grupos de antibióticos

Dos descubrimientos importantes señalaron el comienzo de una nueva era en la quimioterapia y revolucionaron el tratamiento de las enfermedades infecciosas. El primero fue el descubrimiento en 1935 de los efectos curativos del colorante rojo de Prontosil en las infecciones por estreptococos. Este fue el precursor de las sulfonamidas. El segundo descubrimiento fue el que dio inicio a la edad de oro de la antibioticoterapia, nos referimos al descubrimiento de la penicilina y su posterior desarrollo. Esta fue descubierta por Fleming en 1929 y en 1940 Florey, Chain y colaboradores demostraron y publicaron un informe acerca de su enorme potencia y la posibilidad de su extracción de los sobrenadantes del cultivo del hongo *Penicilium notatum*.

El conocimiento actual sobre los mecanismos de duplicación de la bacteria y sobre los mecanismos de resistencia, hace esperar que cada vez más los nuevos antimicrobianos sean sustancias puramente sintéticas con gran especificidad por un sitio de acción previamente elegido y con una adecuada resistencia a la inactivación por los mecanismos de resistencia antibiótica.

Este capítulo se concentrará en algunas generalidades de los antibióticos y luego en las principales características de los grupos de antibióticos más utilizados en la práctica clínica.

No es nuestro objetivo sustituir los textos de farmacología, complemento imprescindible para el conocimiento del tema antibióticos.

Antimicrobiano: molécula natural (producida por un organismo vivo, hongo o bacteria), sintética o semisintética, capaz de inducir la muerte o la detención del crecimiento de bacterias, virus u hongos. Hoy en día no se utilizan moléculas de origen natural, por lo cual no se establece más la diferenciación con quimioterápicos, término usado para referirse a las moléculas de origen sintético y sus derivados. Utilizaremos el término antibiótico para referirnos al subgrupo de antimicrobianos con actividad antibacteriana.

Los antibióticos constituyen un grupo heterogéneo de sustancias con diferente comportamiento farmacocinética y fármaco dinámico, ejercen una acción específica sobre alguna estructura o función del microorganismo, tienen elevada potencia biológica actuando a bajas concentraciones y la toxicidad es selectiva, con una mínima toxicidad para las células de nuestro organismo.

Clasificación según el espectro de acción

Amplio: aquellos antibióticos que son activos sobre un amplio número de especies y géneros diferentes. Reducido: antibióticos solo activos sobre un grupo reducido de especies.

Clasificación según el mecanismo de acción

Es el mecanismo por el cual un antibiótico es capaz de inhibir el crecimiento o destruir una célula bacteriana (ver figura 1). Se dividen en inhibidores de la formación de la pared bacteriana, inhibidores de la síntesis proteica, inhibidores de la duplicación del ADN, inhibidores de la membrana citoplasmática, inhibidores de vías metabólicas.

Clasificación según farmacocinética y farmacodinamia

Por muchos años la susceptibilidad bacteriana se ha medido a través de pruebas in vitro, como la determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM). Este número luego era comparado con las concentraciones séricas o plasmáticas del antibiótico, alcanzadas con las dosis habituales del mismo. Esto no tiene en cuenta la farmacocinética o la farmacodinamia de cada antibiótico en particular. Cada clase de antibiótico es metabolizada en forma

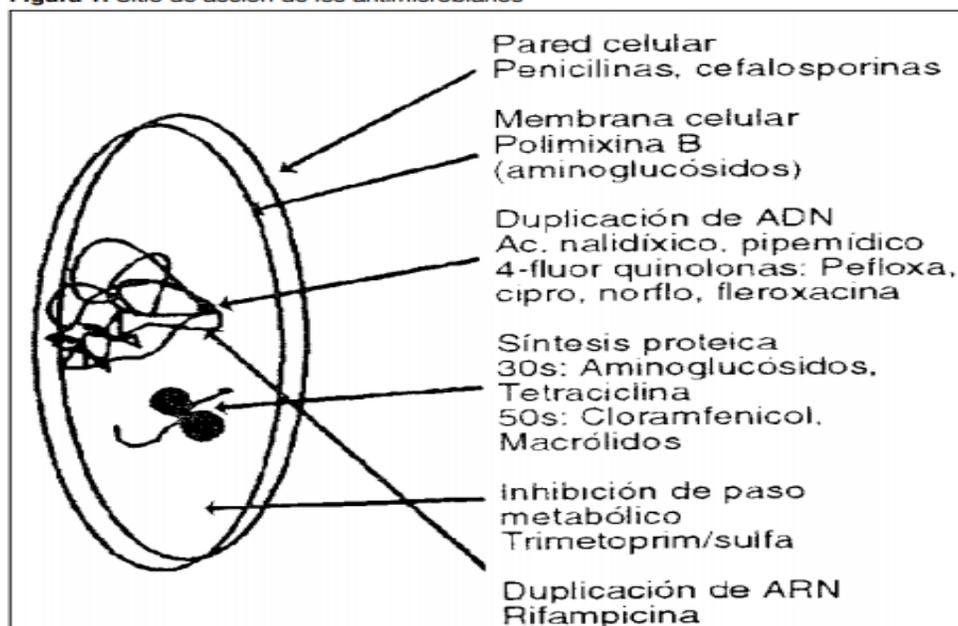
diferente por nuestro organismo. No es lo mismo un betalactámico, con escasa penetración celular, que un macrólido que se concentra a nivel intracelular. Esto es lo que llamamos farmacocinética: absorción, distribución, eliminación.

Por otro lado, está la farmacodinamia que intenta comprender las relaciones entre las drogas y sus efectos, tanto deseables (muerte bacteriana en nuestro caso) como indeseables. Los antibióticos pueden clasificarse de acuerdo a la forma en que producen la muerte o inhibición bacteriana en antibióticos tiempo dependiente y concentración dependiente. En el caso del tiempo dependiente (betalactámicos y macrólidos) el éxito de la terapéutica viene dado por mantener concentraciones por encima de la CIM por el mayor tiempo posible interdosis (T por encima de CIM). En el caso de la concentración dependiente el éxito terapéutico viene dado por lograr un buen pico sérico de concentración (Pico/CIM) o una buena área bajo la curva (AUC/CIM), dependiendo de cada droga.

Betalactámicos

Definición: los betalactámicos son un grupo de antibióticos de origen natural o semisintético que se caracterizan por poseer en su estructura un anillo betalactámico. Actúan inhibiendo la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana. Constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos y la más utilizada en la práctica clínica. Se trata de compuestos de acción bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática, que presentan escasa toxicidad y poseen un amplio margen terapéutico. Su espectro se ha ido ampliando a lo largo de los años por la incorporación de nuevas moléculas con mayor actividad frente a los bacilos gramnegativos; pero la progresiva aparición de resistencias adquiridas ha limitado su uso empírico y su eficacia en determinadas situaciones.

Figura 1. Sitio de acción de los antimicrobianos



Clasificación: el espectro de los betalactámicos incluye bacterias grampositivas, gramnegativas y espiroquetas. No son activos sobre los micoplasmas porque estos carecen de pared celular, ni sobre bacterias intracelulares como *Chlamydia* y *Rickettsia*. La resistencia natural de las micobacterias se debe a la producción de betalactamasas, probablemente unida a una lenta penetración por las características de la pared. Se pueden clasificar en cuatro grupos diferentes: penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenemes.

PENICILINAS

Son un grupo de antibióticos de origen natural y semisintético que contienen el núcleo de ácido 6-aminopenicilánico, que consiste en un anillo betalactámico unido a un anillo tiazolidínico. Los compuestos de origen natural son producidos por diferentes especies de *Penicillium* spp. Las penicilinas difieren unas de otras por sustituciones en la posición 6 del anillo, donde cambios en la cadena lateral pueden inducir modificaciones en la actividad antibacteriana y en las propiedades farmacocinéticas.

De acuerdo a su origen y espectro de acción pueden clasificarse en (ver tabla I): penicilinas naturales (G y V), penicilinas resistentes a las penicilinasas estafilocócicas (oxacilina,

meticilina, dicloxacilina), aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina), carboxipenicilinas (carbenicilina, ticarcilina), ureidopenicilinas (piperacilina).

El espectro antimicrobiano de la penicilina G abarca cocos grampositivos, cocos gramnegativos (*Neisseria meningitidis*) y bacilos grampositivos, tanto facultativos como anaerobios, así como espiroquetas y algunos bacilos gramnegativos anaerobios. La producción de derivados semisintéticos del ácido 6-aminopenicilánico permitió disponer de preparados activos por vía oral, con mayor resistencia a las betalactamasas y mayor capacidad de penetración en las bacterias gramnegativas, como las aminopenicilinas y las penicilinas anti estafilocócicas. Las penicilinas antipseudomonas (carboxi y ureidopenicilinas) son estables frente a las betalactamasas cromosómicas propias de *Pseudomonas* pero no ante la presencia de betalactamasas plasmídicas.

Farmacología: la absorción oral difiere en las diferentes penicilinas. La penicilina G no se absorbe bien mientras que la V resiste la inactivación gástrica y se absorbe mucho mejor. La amoxicilina se absorbe mejor que la ampicilina (95% contra 40%). Las penicilinas antiestafilocócicas, oxacilina y dicloxacilina, son estables al ácido gástrico y se absorben adecuadamente. La penicilina G benzatínica tiene una absorción lenta desde su depósito intramuscular. Esto determina que los niveles séricos alcanzados sean bajos y por tanto solo es adecuada para el tratamiento de infecciones por gérmenes extremadamente sensibles como *Streptococcus pyogenes*, y para el tratamiento de la sífilis. Las penicilinas se distribuyen en muchos compartimentos como pulmones, hígado, músculo, hueso y placenta. La penetración en ojo, cerebro, LCR y próstata es pobre en ausencia de inflamación. En la sangre los betalactámicos circulan como sustancias libres o unidas a las proteínas plasmáticas, relacionándose esta unión con la semivida del antibiótico; solo la fracción libre de la droga es activa y capaz de penetrar al espacio extracelular. Los betalactámicos son sustancias poco lipofílicas, su penetración intra celular es escasa, no alcanzando casi nunca concentraciones mayores del 25% al 50% de las concentraciones plasmáticas. La excreción es renal. Puede ser bloqueada con la administración de probenecid, lo que prolonga la vida media sérica.

Tabla 1.

	Vías de utilización	Espectro antimicrobiano
Penicilinas naturales		
Penicilina G	IM	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	IV	<i>Streptococcus beta hemolíticos</i>
Penicilina V	VO	<i>Streptococcus bovis</i>
		<i>Streptococcus grupo viridans</i>
		<i>Pasteurella multocida</i>
		<i>Neisseria meningitidis</i>
		<i>Clostridium spp</i>
		<i>Treponema pallidum</i>
		<i>Actinomyces</i>
Aminopenicilinas		Igual que anterior más
Ampicilina	IM, IV	<i>Enterococcus</i>
Amoxicilina	VO	<i>Listeria monocytogenes</i>
		<i>Haemophilus influenzae</i> no productor de beta lactamasa
		<i>Salmonella spp</i>
		<i>E.coli</i> no productor de beta lactamasas
		<i>Proteus mirabilis</i>
Penicilinas antiestafilocócicas		<i>Staphylococcus spp</i> meticilino sensibles
Cloxacilina	VO	
Oxacilina	VO, IM, IV	
Dicloxacilina	VO	
Carboxipenicilinas		Más activas contra la hidrólisis por beta lactamasas producidas por enterobacterias y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Ticarcilina	IM, IV	
Ureidopenicilinas		
Piperacilina	IM, IV	

CEFALOSPORINAS

Son productos de origen natural derivados de productos de la fermentación del *Cephalosporium acremonium*. Contienen un núcleo constituido por ácido 7-aminocefalosporánico formado por un anillo betalactámico unido a un anillo de dihidrotiazino. Modificaciones en la posición 7 del ácido 7-aminocefalosporánico están asociadas con la alteración en su actividad antibacteriana y sustituciones en la posición 3 están asociadas a alteraciones en la farmacocinética y en los parámetros metabólicos del agente. Se definen cuatro generaciones de cefalosporinas.

Tabla 2.

	Antibióticos	Espectro antimicrobiano
Cefalosporinas de primera generación	Cefadroxil Cefazolina Cefalexina Cefradina	<i>Staphylococcus</i> spp metililino sensibles <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>E. coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Klebsiella</i> spp
Cefalosporinas de segunda generación	Cefuroxime	Agregan actividad sobre <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Cefalosporinas de tercera generación	Cefotaxime Ceftriaxona	Enterobacterias <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>N. meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
	Ceftazidime Cefoperazona	Agrega cobertura sobre <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Cefalosporinas de cuarta generación	Cefepime Cefpirome	Estable frente a beta lac-tamasas cromosómicas de clase 1

Las cefalosporinas de primera generación son muy activas frente a los cocos grampositivos; en líneas generales, las sucesivas generaciones han perdido parte de esa actividad, en beneficio de una mayor actividad frente a bacilos gramnegativos, con algunas excepciones. Todas las cefalosporinas son inactivas frente a enterococos, estafilococos resistentes a la meticilina y *Listeria monocytogenes*.

Farmacología: la mayoría de las cefalosporinas son de administración parenteral, aunque existe un número creciente de formulaciones para vía oral como la cefalexina, cefradina, cefadroxil, cefuroxime axetil y otras. La absorción gastrointestinal de estos compuestos es buena. Se obtienen buenas concentraciones en líquidos biológicos y suero. No se obtienen buenas concentraciones intracelulares. Cefotaxime, ceftriaxona, cefoperazona y cefepime entran en el LCR alcanzando altas concentraciones. Todas las cefalosporinas, excepto cefoperazona de excreción biliar, se excretan primariamente por el riñón. Ceftriaxona tiene

la vida medias más largas (8 horas) lo que permite su administración 1 o 2 veces al día, mientras las demás tienen un esquema de dosificación cada 6 u 8 horas.

MONOBACTÁMICOS

Aztreonam, el único monobactámico disponible para uso clínico, posee una excelente actividad sobre bacterias gramnegativas aerobias y facultativas. Por el contrario, carece de actividad frente a grampositivos y bacterias anaerobias.

CARBAPENEMES

Son una clase única de betalactámicos que presentan el mayor espectro de actividad conocido dentro de este grupo de antibióticos. Imipenem es el primer carbapenem desarrollado para uso clínico. Es un derivado semisintético producido por *Streptomyces* spp. meropenem y ertapenem. Su actividad bactericida se extiende a cocos grampositivos incluyendo *Staphylococcus* spp. sensibles a meticilina, *S. pneumoniae* y otros *Streptococcus*. Solo carecen de actividad frente a los estafilococos resistentes a meticilina, enterococos resistentes a betalactámicos, algunas especies de *Pseudomonas* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Es activo sobre la mayoría de aislamientos de enterobacterias y *Haemophilus* spp., incluyendo las cepas productoras de betalactamasas. Tiene una muy buena actividad anaerobicida, con excepción de *Clostridium difficile*. En el caso de ertapenem, este no es activo sobre *Pseudomonas aeruginosa*.

Farmacología: estos compuestos son de administración parenteral. Mediante la administración intravenosa suelen alcanzarse con rapidez concentraciones plasmáticas elevadas. Se distribuyen ampliamente. El imipenem sufre inactivación por las hidroxipeptidasas renales, por ello se combina con cilastatina (inhibidor de hidroxipeptidasas) de manera de lograr concentraciones séricas adecuadas.

Mecanismo de acción de betalactámicos: los antibióticos betalactámicos son agentes bactericidas que inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana e inducen además un efecto autolítico. La destrucción de la pared celular bacteriana se produce como consecuencia de la inhibición de la última etapa de la síntesis del peptidoglicano. El peptidoglicano está constituido por largas cadenas de glúcidos, formadas por la repetición de moléculas de ácido

N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina. El ácido murámico fija cadenas de tetrapéptidos que se unen entre sí para formar una malla, directamente (gramnegativos) o mediante un pentapéptido (grampositivos). Los betalactámicos inhiben precisamente esta unión o transpeptidación, última etapa de la síntesis de la pared celular. De este modo, la pared queda debilitada y puede romperse por la presión osmótica intracelular. Para que actúen los betalactámicos es necesario que la bacteria se halle en fase de multiplicación, ya que es cuando se sintetiza la pared celular. Los betalactámicos también actúan activando una autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglicano. La lisis se produce con concentraciones que superan entre 4 y 10 veces la CIM de un determinado microorganismo. Las bacterias que carecen de autolisina son inhibidas, pero no destruidas, por lo que se dice que son tolerantes. Se define el fenómeno de tolerancia como la necesidad de una concentración al menos 32 veces mayor a la CIM para que un antimicrobiano destruya una cepa bacteriana.

Farmacodinamia: los betalactámicos son antibióticos de actividad bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática alcanzada, siempre que esta exceda la CIM del agente causal. La actividad bactericida y probablemente la eficacia clínica, se relacionan mejor con el tiempo durante el cual dicha concentración excede la CIM (T por encima de CIM). Para la mayoría de las infecciones se considera adecuado que el tiempo que supera la CIM sea como mínimo del 40% del intervalo entre dosis; pero en pacientes neutropénicos o con meningitis es probable que sea mejor estar todo el tiempo por encima de la CIM. Estos parámetros indican que alargar los intervalos entre dosis puede llevar a fracasos terapéuticos. Obviamente estas consideraciones no son válidas en el caso de betalactámicos con semivida muy prolongada, que se administran cada 24 hs, como la ceftriaxona. La actividad bactericida de los betalactámicos disminuye cuanto mayor es el tamaño del inóculo bacteriano; este hecho es especialmente relevante en el tratamiento de los abscesos, donde además las poblaciones bacterianas pueden hallarse en fase estacionaria. El efecto postantibiótico (EPA) consiste en la acción residual del antibiótico sobre la bacteria después de descender las concentraciones terapéuticas en la sangre y los tejidos por debajo de la CIM.

BETALACTÁMICOS ASOCIADOS A INHIBIDORES DE LAS BETALACTAMASAS

Los llamados inhibidores de las betalactamasas son moléculas que contienen en su estructura un anillo betalactámico. No tienen casi ninguna acción antibiótica, con la excepción de sulbactam frente a *Acinetobacter baumannii*, pero presentan una gran afinidad por las betalactamasas. Estas son enzimas producidas por las bacterias que destruyen la actividad de determinados betalactámicos, de acuerdo al tipo de enzima. Los inhibidores son conocidos como inhibidores suicidas, debido a que una vez que se unen a la enzima la destruyen, pero también son destruidos por esta. Hay tres en uso clínico: ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. Estos inhibidores unidos a penicilinas o cefalosporinas recuperan la actividad perdida por estas como consecuencia de la producción de betalactamasas. Estas betalactamasas deben ser susceptibles al inhibidor para que la combinación sea efectiva. Por ejemplo, la beta lactamasa producida por *Bacteroides fragilis* es susceptible al sulbactam, por lo tanto, la combinación ampicilina/sulbactam es adecuada para tratar infecciones por este microorganismo. En cambio, la betalactamasa cromosómica de *Enterobacter cloacae* no es susceptible a los inhibidores, por lo cual las combinaciones con inhibidores para tratar microorganismos productores de este tipo de enzimas no son útiles.

Efectos adversos de betalactámicos: los efectos adversos son poco frecuentes y generalmente de poca importancia clínica, ya que estos fármacos actúan sobre sustratos enzimáticos no presentes en las células eucariotas del hombre o de los animales. Poseen una cierta acción irritativa directa sobre el aparato digestivo y sobre el músculo o la vena, dependiendo de la vía por la que se administran, pudiendo causar flebitis o miositis. Además, su estructura favorece la aparición de manifestaciones de hipersensibilidad: exantemas, edemas, hemólisis y con muy baja frecuencia pueden producir shock anafiláctico. La hipersensibilidad puede ser cruzada entre los betalactámicos, particularmente entre las penicilinas con carbapenemes y cefalosporinas (5% a 15%). Pueden causar acciones adversas por disbacteriosis, con colonización y superinfección por bacterias endógenas resistentes u hongos. Las disbacteriosis están en relación directa con la amplitud del espectro antibiótico, con la dosis y con la concentración del antibiótico en las mucosas y la piel, colonizadas por flora normal. Por ejemplo, está muy bien estudiado que el uso de cefalosporinas de tercera

generación favorece la colonización intestinal por *Enterococcus* y enterobacterias multirresistentes. Pueden aparecer convulsiones y crisis mioclónicas si se utilizan dosis elevadas, sobre todo en pacientes con alteración de la función renal. En este sentido, el imipenem posee una mayor capacidad irritativa sobre el sistema nervioso central que el resto de los betalactámicos.

Glicopéptidos

Definición y espectro de acción: se trata de antibióticos que actúan sobre la pared bacteriana. Actualmente hay dos drogas en uso clínico: vancomicina y teicoplanina. La vancomicina es un antibiótico bactericida de espectro reducido (solo actúa sobre bacterias grampositivas), que se obtiene de *Streptomyces orientales*. Fue introducida en 1956 pero debido a su toxicidad fue relegada. Hoy en día es una opción terapéutica importante contra *Staphylococcus* meticilinoresistente de perfil hospitalario (SAMAR), *Staphylococcus* coagulonegativos meticilinoresistentes, *Corynebacterium JK* (multirresistente) y *Enterococcus* resistente a los betalactámicos o a aminoglucósidos. La teicoplanina tiene una estructura similar a la vancomicina y un perfil de actividad también similar. Los glicopéptidos son activos además sobre *Streptococcus*, corinebacterias, *Bacillus* spp., algunos actinomicetales y *Clostridium* spp., incluido *Clostridium difficile*.

Mecanismo de acción: los glicopéptidos inhiben la síntesis y el ensamblado de la segunda etapa del peptidoglicano de la pared celular mediante la formación de un complejo con la porción D-alanina-D-alanina del pentapéptido precursor (Ver capítulo 35). Además, daña los protoplastos alterando la permeabilidad de la membrana citoplasmática y altera la síntesis de ARN. Sus múltiples mecanismos de acción contribuyen a la baja frecuencia de desarrollo de resistencia. Se une rápida y firmemente a las bacterias y ejerce su efecto bactericida sin un período de inducción, pero solo sobre microorganismos en multiplicación activa.

Oral. No se administra por vía intramuscular por el intenso dolor que causa en el sitio de inyección. La vancomicina tiene un gran volumen de distribución, alcanzando buenos niveles en fluidos biológicos como líquido pleural, ascitis y sinovial. Tiene una escasa penetración intracelular. Tiene una penetración variable a nivel del sistema central, aunque mejora cuando las meninges están inflamadas. Sin embargo, no se recomienda como tratamiento único para

las meningitis bacterianas. Se puede administrar en forma intratecal en caso de ser necesario. La penetración ósea es similar en ambos compuestos (15% a 20%) pero los niveles de teicoplanina alcanzados en hueso son superiores a los de vancomicina. En las infecciones osteoarticulares que requieran tratamiento prolongado es preferible utilizar teicoplanina debido también a su menor toxicidad. Ambos glicopéptidos se eliminan por vía renal, por lo que debe ajustarse la dosis en el caso de insuficiencia renal.

Efectos colaterales: la infusión rápida de vancomicina puede dar lugar a una reacción caracterizada por eritema y prurito en cuello y parte alta del tronco. Esto puede evitarse administrando la droga por perfusión lenta. La aparición de flebitis es frecuente cuando se administra por vía periférica. La nefrotoxicidad de la vancomicina ha disminuido debido al uso de preparados más purificados y a la monitorización del tratamiento. La vancomicina puede producir trombopenia o neutropenia que desaparece al suspender el tratamiento. La teicoplanina tiene efectos colaterales similares a la vancomicina, pero de frecuencia mucho menor. Indicaciones clínicas: los glicopéptidos deben ser fármacos de uso restringido, reservados para el ámbito hospitalario. Se usarán en caso de sospecha o confirmación de infecciones causadas por los gérmenes multirresistentes antes mencionados.

Aminoglucósidos

Definición: está definida por la presencia de dos o más aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un anillo aminociclitol. Según los aminoazúcares se clasifican en familias (ver tabla 4). En nuestro país los aminoglucósidos disponibles son: gentamicina, amikacina y estreptomina para uso parenteral. La tobramicina se encuentra disponible en presentación para uso oftalmológico. La espectinomicina no tiene aminoazúcares, y a pesar de ser considerada muchas veces en el grupo, no es un verdadero aminoglucósido. Son altamente polares, policationes solubles en agua y generalmente estables al calor y cambios de pH entre 5 y 8.

Espectro de acción: los aminoglucósidos generalmente son activos frente a los estafilococos, si bien *Staphylococcus aureus* y los estafilococos coagulasa negativos resistentes a la meticilina también lo suelen ser a los aminoglucósidos. Los enterococos son moderadamente resistentes a la gentamicina y la estreptomina. La combinación con penicilina, ampicilina o

un glicopéptido actúa de forma sinérgica, excepto cuando las cepas son altamente resistentes a los aminoglucósidos. Los aminoglucósidos son activos frente a la mayoría de especies de Enterobacteriaceae y Pseudomonadaceae. La gentamicina, la tobramicina, la amikacina y la netilmicina tienen una actividad similar, con excepciones: la tobramicina es más activa frente a *P. aeruginosa*, la gentamicina lo es frente a especies de *Serratia* y la netilmicina muestra menos actividad frente a *P. aeruginosa*. *Burkholderia cepacia* y *Stenotrophomonas maltophilia* suelen ser resistentes a los aminoglucósidos. Los aminoglucósidos son inactivos frente a las bacterias anaerobias.

Tabla 3.

Familia	Miembros
Estreptomicina	Estreptomicina
Kanamicina	Kanamicina Amikacina Tobramicina Dibekacina
Gentamicina	Gentamicina Netilmicina
Neomicina	Neomicina

Mecanismo de acción: los aminoglucósidos se unen de forma irreversible a la subunidad 30S del ribosoma, interfiriendo la lectura correcta del código genético con el consiguiente bloqueo de la síntesis proteica de la bacteria. La incorporación de los aminoglucósidos en el interior de la bacteria, especialmente en los cocos grampositivos, es mayor al coadministrarse con antibióticos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana, como son los betalactámicos y los glicopéptidos. A pesar de los avances en el conocimiento de la forma de actuar de estos antibióticos, el mecanismo último de la muerte de la bacteria (efecto bactericida) se desconoce, ya que no puede explicarse por la simple inhibición de la síntesis de las proteínas. Puede que el prolongado efecto postantibiótico que presentan los aminoglucósidos refuerce su capacidad bactericida.

Farmacocinética y farmacodinamia: la farmacocinética de los aminoglucósidos se caracteriza por su variabilidad entre un paciente y otro. Todos los aminoglucósidos comparten unos

aspectos farmacocinéticos similares, excepto en la dosis (la de amikacina es cuatro veces superior a la de gentamicina, tobramicina y netilmicina). Los aminoglucósidos presentan una escasa absorción oral y necesitan administrarse por vía parenteral. En general, los aminoglucósidos se administran por vía intravenosa en perfusión durante 30 minutos. Cuando se emplea la vía intramuscular, la concentración plasmática máxima tarda más tiempo en alcanzarse y depende de la zona de inyección. Los aminoglucósidos en aerosol llegan mínimamente al torrente circulatorio. Los aminoglucósidos se distribuyen en el volumen extracelular. La alteración del mismo, como sucede en caso de insuficiencia cardíaca, ascitis, quemados o insuficiencia renal, obliga a modificar la dosis. La unión de los aminoglucósidos a las proteínas plasmáticas es escasa, por lo que su concentración en los líquidos intersticiales se aproxima a la plasmática. La vida media es de aproximadamente dos horas, pero puede sobrepasar las 24 horas en caso de alteración de la función renal. Los aminoglucósidos son filtrados durante la hemodiálisis, especialmente con los nuevos aparatos, por lo cual se deben administrar después de la sesión de diálisis. Debido a su estructura polar, los aminoglucósidos penetran en pequeña cantidad en el interior de las células, excepto en las del túbulo proximal renal, donde estos antibióticos alcanzan una concentración superior a la plasmática. Los amino glucósidos atraviesan escasamente la barrera hematoencefálica. Las concentraciones en las secreciones bronquiales tras su administración parenteral son bajas. La concentración en el humor acuoso es similar a la plasmática, si bien en el humor vítreo es menor, por lo que en el tratamiento de la vitritis por bacilos gramnegativos se recomienda la administración intravítrea del aminoglucósido. Las concentraciones logradas en la bilis y la próstata son inferiores a la plasmática. Las concentraciones alcanzadas en el hueso, el líquido sinovial y el líquido peritoneal son satisfactorias, pero en los líquidos purulentos son bajas, como consecuencia de la acidosis y la anaerobiosis local. Los aminoglucósidos se excretan sin metabolizar fundamentalmente por vía renal (por filtrado glomerular), y en mínimas cantidades por la bilis. Tras la filtración, estos fármacos se reabsorben en pequeña cantidad en el túbulo proximal de la corteza renal, concentrándose en las células tubulares (la gentamicina en mayor medida que la amikacina y la tobramicina). La concentración alcanzada en orina es 25 a 100 veces superior a la plasmática y puede detectarse hasta semanas después de completar el tratamiento. El efecto antibacteriano de los aminoglucósidos

depende de la concentración alcanzada, puesto que la capacidad bactericida está en relación con la concentración plasmática, o lo que es lo mismo, a mayor concentración, mayor poder bactericida. En este caso, el tiempo de exposición de la bacteria al antibiótico es poco importante para la muerte del microorganismo. La concentración plasmática máxima óptima necesaria para conseguir una actividad bactericida sobre los microorganismos debe ser al menos diez veces superior a la CIM, si bien otros autores prefieren emplear como parámetro farmacodinámico para explicar la actividad antibacteriana, el cociente del área bajo la curva y la CIM.

Macrólidos

Definición: los macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina), las lincosaminas (lincomicina y clindamicina), los cetólidos y las estreptograminas son antibióticos que comparten un mecanismo de acción similar pero tienen estructura diferente (Ver figura 3).

Nosotros nos centraremos exclusivamente a los macrólidos que son antibióticos semisintéticos derivados de la eritromicina producida por *Streptomyces erythreus*.

Clasificación: los macrólidos se clasifican de acuerdo al número de carbonos: 14 carbonos (eritromicina y claritromicina), 15 carbonos (azitromicina) y 16 carbonos (espiramicina).

Mecanismo de acción: se unen a la subunidad 50S del ARN ribosómico en forma reversible. La unión se realiza mediante la formación de puentes de hidrógeno entre diferentes radicales hidroxilo del macrólido y determinadas bases del ARNr. Esto provoca un bloqueo en las reacciones de transpeptidación y translocación.

Farmacocinética y farmacodinamia: el comportamiento farmacocinética es muy parecido entre los diferentes macrólidos. La eritromicina está disponible en preparaciones tópicas, intravenosas y por vía oral. La claritromicina y azitromicina vienen en presentaciones vía oral e intravenosa. La absorción intestinal de eritromicina y azitromicina se ve disminuida en presencia de comida, por lo que su administración debe ser alejada de las mismas. Con excepción de azitromicina, todos se metabolizan en el hígado y sufren un efecto de primer paso que puede disminuir de manera significativa su biodisponibilidad. Los macrólidos con anillo de 14 átomos, pero no los de 15 y 16 átomos, emplean la vía metabólica del sistema enzimático del citocromo P450, cuya actividad inhiben en mayor o menor grado. La vida

media y el pico sérico tienden a incrementarse si se administran dosis altas o múltiples, probablemente por saturación del metabolismo hepático. Difunden a través de la membrana debido a su carácter lipofílico y probablemente por la existencia de un transporte activo dependiente del calcio. La concentración en el citoplasma celular es varias veces superior a la sérica. Esto determina que no sean antibióticos adecuados cuando se sospecha una bacteriemia. La mayor parte del antibiótico se acumula en los fagolisosomas debido al carácter ácido de estos organelos. En medio ácido el macrólido se ioniza (protonación), la forma ionizada no difunde a través de la membrana lipídica y queda atrapada en el fagolisosoma. La concentración intracelular de azitromicina es particularmente elevada y persistente, en parte debido a que posee dos grupos básicos en lugar de uno, como ocurre con el resto de macrólidos. Además, a diferencia de otros macrólidos en los que la concentración intracelular varía prácticamente de inmediato en relación con las variaciones de concentración extracelular, azitromicina mantiene concentraciones intracelulares elevadas durante más de siete días después de la última dosis, con una concentración sérica simultánea indetectable. Los macrólidos difunden escasamente a través de las meninges, por lo cual no son adecuados para el tratamiento de meningitis. En general pasan a la saliva, a las secreciones bronquiales y a la leche materna, donde alcanzan concentraciones superiores al 50% de la sérica, pero no difunden a los tejidos fetales. Se eliminan por vía biliar en forma de metabolitos y de producto activo. La concentración biliar es superior a la sérica. No son adecuados para infecciones urinarias. Los macrólidos desarrollan una actividad antibacteriana lenta, predominantemente tiempo dependiente y con efecto EPA. La actividad se considera bacteriostática frente a la mayoría de microorganismos. Sin embargo, a concentraciones elevadas, en medio alcalino o frente a determinados microorganismos como *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*, especialmente cuando se hallan en fase de crecimiento logarítmico, pueden comportarse como bactericidas. Las CIM son sensiblemente inferiores a pH alcalino (≈ 8) porque la forma no ionizada difunde mejor a través de la membrana citoplasmática. La adición de suero reduce la CIM (aumenta la actividad) de algunos macrólidos, particularmente la de azitromicina y espiramicina y, en menor grado, la de claritromicina.

Espectro de acción: la eritromicina presenta buena actividad sobre *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Bordetella pertussis* y *Actinomyces*. La claritromicina es más activa que los demás macrólidos, mientras la azitromicina es menos activa sobre bacterias grampositivas. Claritromicina y azitromicina son activas además sobre *Moraxella catarrhalis* y *Haemophilus influenzae*. Los macrólidos tienen buena actividad sobre *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp.* y rickettsias. Claritromicina y azitromicina tienen actividad sobre *Mycobacterium avium*.

Efectos adversos: los efectos secundarios más frecuentes de los macrólidos, y especialmente de eritromicina, son las molestias gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas y vómitos) debidas a la actividad procinética de la misma eritromicina, y en especial de sus metabolitos formados en el medio ácido del estómago. Se observan con mayor frecuencia en la población menor de 40 años, especialmente cuando el antibiótico se administra por vía intravenosa en perfusión rápida. La tolerancia digestiva del resto de macrólidos es superior a la de eritromicina. La administración de eritromicina a recién nacidos puede producir estenosis hipertrófica del píloro (revierte al retirar la medicación). Se han descrito casos de pancreatitis con el empleo de eritromicina y se ha sugerido una posible relación con la producción de un espasmo del esfínter de Oddi. Eritromicina por vía intravenosa puede producir flebitis. Debe perfundirse a través de una vena de gran calibre, lentamente (en 1 h) y diluída (250 ml de solución salina). Una complicación rara del uso de eritromicina es la hepatotoxicidad. Se observa en adultos, especialmente en la mujer embarazada y se manifiesta hacia la segunda semana de tratamiento en forma de hepatitis colestásica con fiebre, dolor abdominal, náuseas, vómitos y a veces eosinofilia. El cuadro cede al retirar el tratamiento. Puede presentarse con el empleo de cualquier formulación de eritromicina, aunque parece más frecuente con el estolato. Se ha observado ototoxicidad en forma de sordera y acufenos con el empleo de dosis altas de eritromicina, especialmente en la población anciana o con insuficiencia renal o hepática, o con la administración concomitante de otros fármacos potencialmente ototóxicos. Se han descrito asimismo casos de ototoxicidad con el empleo de dosis altas de claritromicina y de azitromicina en el

tratamiento de la infección por *M. avium* en pacientes con SIDA. Eritromicina (especialmente cuando se administra por vía intravenosa) y en menor grado claritromicina, pueden ocasionar un alargamiento del intervalo QT.

Indicaciones clínicas: los macrólidos están indicados en pautas de tratamiento empírico de infecciones respiratorias y de piel y partes blandas adquiridas en la comunidad. En muchas de estas situaciones constituyen el tratamiento de elección como es el caso de la *B. pertussis*, mientras en otros casos constituyen el tratamiento de alternativa en pacientes alérgicos a la penicilina.

Las recomendaciones para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad incluyen la claritromicina en el caso de neumonías que no requieren internación, y la asociación de un macrólido a un betalactámico en el caso de neumonías que requieren internación con sospecha de gérmenes atípicos. La claritromicina forma parte de los esquemas terapéuticos de las infecciones por *M. avium* y *Helicobacter pylori*. La azitromicina en monodosis se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la uretritis y cervicitis.

Quinolonas

Definición: se trata de un grupo de antimicrobianos que derivan de una molécula básica formada por una doble estructura de anillo que contiene un residuo N en la posición 1. Diferentes sustituciones, incluyendo la inclusión de residuos de flúor, han derivado desde el ácido nalidíxico hasta las quinolonas fluoradas. Las quinolonas son antibióticos bactericidas y actúan inhibiendo la ADN girasa, enzima que cataliza el súper enrollamiento del ADN cromosómico, que asegura una adecuada división celular.

Clasificación y espectro de actividad: al igual que las cefalosporinas, las quinolonas se clasifican en generaciones. Si se leen diferentes libros o artículos se encuentran clasificaciones diferentes. Nosotros adoptaremos la más simple. Las quinolonas de primera generación (ácido nalidíxico y ácido pipemídico) tienen actividad sobre entero bacterias y son inactivas sobre grampositivos y anaerobios. Alcanzan concentraciones muy bajas en suero, su distribución sistémica es baja y solo se usan para casos de infecciones urinarias bajas por su buena concentración urinaria.

Las de segunda generación (norfloxacin y ciprofloxacina) son llamadas fluoradas, ya que incorporan un átomo de flúor y presentan mucha mayor actividad sobre gramnegativos. La ciprofloxacina es la quinolona con mejor actividad sobre *Pseudomonas aeruginosa*. Tienen una moderada actividad sobre grampositivos, son activas sobre gérmenes atípicos y no presentan actividad sobre anaerobios. En el caso de norfloxacina, las concentraciones en suero y tejidos son bajas, por lo que no se usa en infecciones sistémicas, siendo una buena opción en el caso de infecciones urinarias no complicadas.

Las de tercera generación (levofloxacina, gatifloxacina) retienen la actividad sobre gramnegativos y mejoran la actividad sobre grampositivos. Es importante su actividad sobre *Streptococcus* y especialmente sobre *S. pneumoniae*. Además, tienen una muy buena actividad sobre gérmenes atípicos.

Las de cuarta generación (moxifloxacina, trovafloxacina) retienen actividad sobre gramnegativos y aumentan la actividad sobre grampositivos, especialmente *S. aureus* y *Enterococcus*. Además, agregan actividad sobre microorganismos anaerobios.

Mecanismo de acción: las quinolonas interactúan con dos sitios diferentes pero relacionados, dentro de la célula bacteriana: el ADN girasa y la topoisomerasa IV. La primera es más sensible a la acción de las quinolonas en caso de gérmenes gramnegativos, mientras en grampositivos la más sensible es la topoisomerasa IV.

Las quinolonas inhiben la síntesis de ADN y a concentraciones altas también la de ARN. Cuando interacciona con el ADN girasa, la inhibición ocurre rápidamente, mientras que cuando interacciona con la topoisomera IV la inhibición ocurre más lentamente. Este efecto es debido a la habilidad de las quinolonas de estabilizar los complejos de ADN y topoisomerasas II.

Farmacocinética y farmacodinamia: las quinolonas son bien absorbidas luego de la administración por vía oral, mostrando una biodisponibilidad muy buena. Las concentraciones séricas alcanzadas con la administración vía oral son similares a las alcanzadas por vía intravenosa. La comida no afecta la absorción. Sin embargo, pueden interactuar con cationes (calcio, aluminio, magnesio, etc.), lo que disminuye significativamente la absorción.

Las concentraciones séricas máximas son bajas en el caso del ácido nalidíxico, pipemídico y norfloxacin. La unión a proteínas plasmáticas es baja y la vida media plasmática varía de 1,5 a 16 horas. La ciprofloxacina y quinolonas de tercera y cuarta generaciones se distribuyen ampliamente por el organismo, siendo el volumen de distribución alto, lo que supone que alcanzan concentraciones intracelulares altas. Su concentración en tejido prostático, bilis, pulmón, riñón y neutrófilos es superior a la sérica. La eliminación es mayoritariamente renal en ácido pipemídico y levofloxacina, otras tienen eliminación no renal (moxifloxacina) y otras presentan eliminación por ambas vías (ciprofloxacina y norfloxacin). Las quinolonas exhiben actividad bactericida concentración dependiente. El cociente entre concentración inhibitoria máxima y CIM debe ser mayor a 10 para obtener la mayor eficacia clínica y evitar la aparición de mutantes resistentes. Otro parámetro farmacodinámico utilizado es el área bajo la curva sobre la CIM, que debe ser mayor a 125.

Efectos adversos: los más frecuentes son los gastrointestinales, que incluyen náuseas, anorexia, vómitos y dolor abdominal. Se han reportado en segundo lugar alteraciones a nivel del sistema nervioso central como cefaleas, insomnio y alteraciones del humor. Artropatía y erosiones de los cartílagos en animales jóvenes han determinado su uso restringido en niños.

UNIDAD IV

SISTEMA NERVIOSO

4. I AINE

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), son uno de los grupos de fármacos más prescritos a nivel mundial. Son útiles en el dolor reumático, tanto en enfermedades inflamatorias como degenerativas y por su poder analgésico, también se usan con frecuencia en enfermedades no reumáticas como la migraña, dolor dental y en general en cualquier proceso doloroso.

Además, son útiles como antitérmicos y en los últimos años se ha demostrado un efecto de prevención del cáncer de colon. Su uso en la población general, está muy extendido, incluso como automedicación, dado que con frecuencia se consigue sin receta ni control médico, con el consiguiente riesgo potencial de aparición de efectos secundarios. En España, según datos de la base ALHAQUEM del Ministerio de Sanidad y Consumo, que contiene el número de envases que las oficinas de farmacia facturaron con cargo al Sistema Nacional de Salud, en la última década, se ha duplicado el consumo de AINE (de 24 se ha pasado a 46 dosis/1000 habitantes/día) y triplicado su coste (de 117 millones de euros pasó a 329 millones de euros). Por las indicaciones de uso, su consumo es casi 4 veces mayor en personas mayores que en los jóvenes.

MECANISMO DE ACCIÓN

Tener presente el apartado de mecanismo de acción de los AINE, ayuda a entender y prevenir los posibles riesgos y efectos secundarios. Los AINE tras su absorción y un primer paso hepático se unen fuertemente a la albúmina. Este hecho tiene interés en situaciones de hipoalbuminemia, como en la cirrosis o en artritis crónicas activas, planteando ajustar la dosis por el incremento de mayor concentración de fármaco libre. A dosis equivalentes, la eficacia de los distintos AINE es similar, aunque existe una respuesta individual variable. También el riesgo de posibles efectos secundarios es variable entre los distintos AINE y los propios pacientes. Esta variabilidad incluye aspectos como la absorción, distribución y metabolismo

de los fármacos, e incluso en los diversos mecanismos de acción propuestos. El mecanismo de acción de los AINE, no es único, como se describe a continuación:

Inhibición de la ciclo-oxigenasa (COX)

Es el mecanismo principal, evitando la producción de prostaglandinas, que actúan como mediadores de la inflamación a nivel periférico y central. Inhiben la prostaglandina-sintetasa, afectando a la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano(5). Se conocen 2 formas de la enzima COX: COX-1 y COX-2:

- a) COX-1. Es una enzima constitutiva que se encuentra en la mayoría de los tejidos. Se encarga de regular procesos como la protección gástrica, agregación plaquetaria, función renal y la homeostasis vascular. Por tanto, su inhibición puede provocar efectos secundarios a estos niveles.
- b) COX-2. Esta enzima habitualmente no se detecta en los tejidos y aparece de forma inducida en estados de inflamación. Su expresión se inhibe por todos los AINE y también por los corticoides. En estos casos, los llamados AINE selectivos, al inhibir preferentemente la COX-2, consiguen una acción antiinflamatoria sin los efectos secundarios, especialmente gástricos, al no inhibir la enzima COX-1.

Efectos no mediados por prostaglandinas

Hay estudios que resaltan estos efectos, en relación a propiedades fisicoquímicas de los AINE necesarias para la función celular, inhibición de la función de los neutrófilos en la inflamación o la inhibición de mediadores proinflamatorios como el óxido nítrico inducido por citoquinas.

Apoptosis

Las prostaglandinas inhiben la apoptosis y este hecho puede explicar, al menos en parte, que la aspirina y otros AINE se relacionen con la reducción del riesgo del cáncer de colon.

CLASIFICACIÓN DE LOS AINE

Según su estructura química, los AINE se clasifican en diversos grupos (tabla 1), aunque su interés se centra más en conocer los que integran cada grupo, por si se tiene que cambiar de AINE, escoger de un grupo diferente. Quizás una clasificación más práctica es dividirlos según la vida media plasmática:

Tabla 1: **Clasificación de los AINE según su estructura química**

Grupo terapéutico	Fármaco
Salicilatos	Acido acetilsalicílico, salsalato, diflunisal, fosfosal, acetilato de lisina
Pirazolonas	Fenilbutazona
Indolacéticos	Indometacina, tolmetín, sulindaco, acemetacina
Arilacéticos	Diclofenaco, aceclofenaco, nabumetona
Arilpropiónicos	Ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno
Oxicams y análogos	Piroxicam, tenoxicam, meloxicam
Fenamatos	Acido mefenámico, meclofenamato
Inhibidores selectivos de la COX-2	Celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib

Tabla 2: **Clasificación de los AINE según vida media plasmática**

Analgesicos	Vida media corta (< 6 horas)	Vida media larga (> 6 horas)
Salicilatos	Acido acetilsalicílico, salsalato, acetilato de lisina	Diflunisal, fosfosal
Pirazolonas	--	Fenilbutazona
Indolacéticos	Indometacina, tolmetín	Sulindaco
Arilacéticos	Diclofenaco,	Aceclofenaco, nabumetona
Arilpropiónicos	Ibuprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno	Naproxeno
Oxicams y análogos	--	Piroxicam, tenoxicam, meloxicam
Inhibidores selectivos de la COX-2	--	Celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib

AINE de vida media corta si es menor de 6 horas y AINE de vida media larga si es mayor de 6 horas (tabla 2). Los AINE de vida corta, tienen la ventaja de que alcanzan niveles plasmáticos antes y en ocasiones permiten reducir la dosis total del fármaco. Los AINE de vida media larga son más cómodos por ser suficiente en muchos de ellos una dosis diaria, aunque su mayor duración puede aumentar las interacciones con otros fármacos y los efectos secundarios. En la actualidad, con objeto de valorar la acción sobre los distintos órganos y la posible toxicidad es muy útil la clasificación atendiendo al grado de inhibición de los AINE a las enzimas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2). Contamos con tres grupos

genéricos: 1. AINE inhibidores selectivos de la COX2 o COXIB (celecoxib, etoricoxib y lumiracoxib), que se caracterizan principalmente por una menor toxicidad gastroduodenal. 2. AINE inhibidores intermedios de la COX-2 (nabumetona y meloxicam), en general dependiendo de la dosis de uso. 3. AINE clásicos o no selectivos de la COX-2, con inhibición de ambas enzimas (el resto de AINE).

EFICACIA

Analgésica/antiinflamatoria

A las dosis equivalentes, como se ha comentado, la eficacia de los distintos AINE es similar, aunque se sabe que existe una respuesta individual variable. Los AINE son el primer escalón de la escala analgésica de la OMS y pueden ayudar a disminuir la dosis de opiáceos y de este modo reducir efectos secundarios de los mismos.

Anti agregación plaquetaria

La agregación plaquetaria es una acción mediada por la COX-I de forma exclusiva. La aspirina a dosis bajas provoca la inhibición de la agregación plaquetaria de forma irreversible. Este efecto, está demostrado que reduce el riesgo de eventos cardiovasculares trombóticos(9,10). De manera reversible, los AINE clásicos también pueden provocar esta inhibición, aunque en general, no se consiguen los mismos efectos a nivel cardiovascular que con la aspirina, por lo que se aconseja no retirar la aspirina si han de utilizarse de forma simultánea. Los COXIB, no presentan este efecto.

Prevención cáncer de colon

Estudios en animales y en humanos, han demostrado que las células del cáncer de colon tienen un aumento de la expresión de COX-2 si se compara con la mucosa sana. Parece existir una interacción entre inhibición la COX-2 y la inducción de la apoptosis. Diversos trabajos confirman que la aspirina reduce el riesgo de cáncer colon en un 40%-50% y de forma similar la aparición de adenoma de colon en un 30%-50%.

En prevención primaria, estudios randomizados han demostrado que la aspirina a dosis de al menos 300 mg diarios, durante 5 años previene la aparición de cáncer de colon (11). Otros AINE no salicilatos, también han demostrado eficacia (12). De hecho, sulindac y celecoxib han demostrado que provocan regresión de adenomas en pacientes con poliposis familiar. Sin embargo, por los posibles efectos secundarios gastrointestinales y cardiovasculares, en la actualidad no se recomienda el uso de aspirina o AINE para la prevención de cáncer colon.

Tabla 3: <i>Recomendaciones de la agencia española del medicamento, sobre la seguridad de los AINE</i>
<p>Contraindicaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Isquemia miocárdica • ACVA • Insuficiencia cardíaca II-IV • HTA no controlada <p>Precauciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • HTA • Hiperlipemia • Diabetes mellitus • Enfermedad arterial periférica • Fumadores <p>Grados de riesgo CV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grado de riesgo CV de los AINE estudiados en ensayos clínicos: <ul style="list-style-type: none"> – COXIB: aumentado – Diclofenaco e Ibuprofeno (2400 mg/d): aumentado – Naproxeno: sugiere riesgo CV no aumentado <p>Recomendaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • El riesgo CV: No puede generalizarse el concepto de COXIB vs AINE, ni diferenciar su uso • En poblaciones de bajo riesgo CV el riesgo GI sigue aconsejando el uso de COXIB • En poblaciones de alto riesgo CV, el uso de los AINE deberá ser desaconsejado y debe ser transmitido más eficazmente (Atención primaria, MIR) • El riesgo GI aumenta con el uso de AAS concomitante • El riesgo CV aumenta con el tiempo y la dosis de AINE

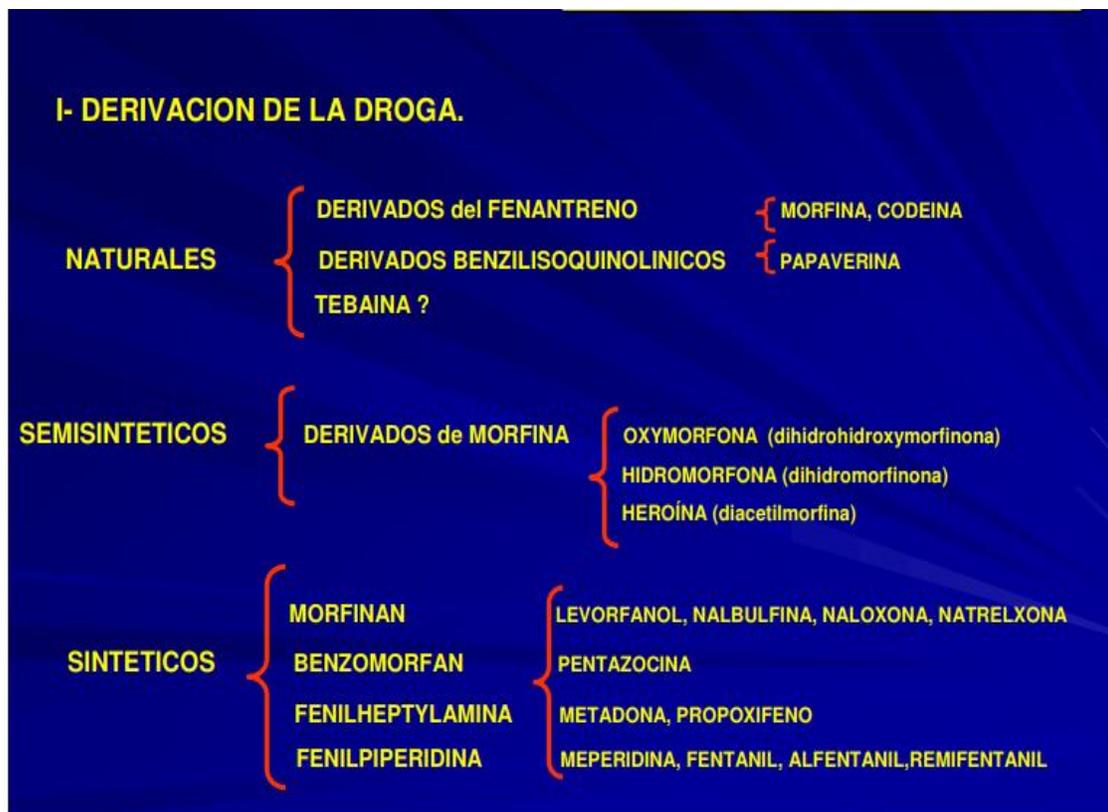
4.2 OPIOIDE

El término genérico es preferido al referirse sustancias exógenas naturales ó sintéticas cuyos efectos son mediatizados por receptores específicos (OP) en los Sistemas Nervioso Central y Periférico.

OPIACEO:

Es un término más restringido que designa a los alcaloides del fenantreno del opio y sus derivados. Algu – incluyen a las sustancias endógenas (morfinosímiles) tales como encefalinas, endorfinas, dinorfinas y otros pentapéptidos similares con acción biológica.

Clasificación



Analgésicos opioides	μ	δ	κ
Agonistas			
• Potentes	Morfina Sufentanilo	Morfina -	Morfina -
• Débiles	Codeína Tramadol	Codeína -	Codeína -
Antagonistas	Naloxona Naltrexona	Naloxona Naltrexona	Naloxona Naltrexona
Agonistas parciales	Buprenorfina	-	-
Agonistas/antagonistas	Pentazocina	-	Pentazocina

Las respuestas analgésicas a los opioides dependen de una multitud de factores que se caracterizan por una gran variabilidad intra- e interindividual. Durante mucho tiempo ha sido apreciado por los médicos que, en lo que se refiere a tolerabilidad y respuesta al alivio del dolor, los pacientes pueden responder mejor a un μ -opiode que a otro. Dichas respuestas se relacionan con características propias de la droga, del paciente o de ambas. Estos hallazgos sugieren diferencias entre los opioides, indicando una farmacología mucho más compleja de lo que previamente se ha sugerido. Aunque actualmente los receptores opioides se clasifican como μ , δ y κ , con un cuarto receptor no clasificado relacionado con nociceptina/orfanina FQ, existen trabajos que indican la presencia de múltiples subpoblaciones de receptores opioides μ . Los receptores opioides pertenecen a la gran superfamilia de receptores acoplados a la proteína G. Ellos actúan a través de las proteínas G para inhibir la adenilciclase, aumentar las corrientes de potasio, inhibir la actividad de los canales de calcio, modular la rotación de inositol trifosfato y activar la proteína quinasa mitogenoactivada. Estas acciones culminan en la atenuación de la actividad neuronal mediante la inhibición de la liberación de neurotransmisores y el cambio de la excitabilidad neuronal. Sin embargo, a pesar de las similitudes aparentes, se han observado diferencias farmacológicas entre los

opioides μ in vitro e in vivo en modelos preclínicos, lo que implica que todos los opioides μ pueden no estar funcionando a través del mismo mecanismo de acción. Los μ -opioides son los fármacos más comúnmente utilizados con fines analgésicos, y la morfina es el prototipo de esta clase de medicamentos. La mayoría de los genes están compuestos por múltiples exones que deben ser empalmados juntos para generar el mRNA que, a su vez, produce el receptor μ . La variabilidad o mutación de estas secuencias pueden proporcionar la capacidad de un solo gen para generar una amplia gama o proteínas relacionadas. La regulación del splicing o secuencia de empalme es aún más engorrosa, depende de la célula (por ejemplo, la médula espinal u otros sitios) y la localización (por ejemplo, pre- o postsinápticamente). Para volver aún más complejo el tema, la ocupación del receptor y el efecto del fármaco están directamente relacionados con el número de receptores de repuesto. De acuerdo con la ley de acción de masas, las drogas más potentes modifican relativamente menos mecanismos de receptoreceptor para producir un efecto. Se ha sugerido que el grado de tolerancia está inversamente relacionado con la reserva de los receptores opioides de repuesto. Diferentes fármacos pueden producir alivio del dolor equivalente ocupando diferentes proporciones de los receptores disponibles. Como la morfina tiene características de alta ocupación, se considera un agonista de eficacia intrínseca baja, y puede inducir tolerancia más fácilmente que un agonista de alta eficacia. El fentanilo, la metadona y la etomorphina mostraron una mayor reserva de receptores que la morfina, el levorfanol y la meperidina. Varios opioides, incluyendo la metadona, el fentanilo y el sufentanilo han demostrado tener eficacia mucho mayor que la morfina, debido a una reserva mayor de receptores que la morfina. Con un aumento en la intensidad del estímulo, los opioides con una alta eficacia mostraron menos cambio en sus curvas de respuesta a la dosis en comparación con un agonista con baja eficacia (como la morfina), que muestra una mayor reducción en el efecto máximo y el aumento de los requisitos de ocupación. Por lo tanto, la morfina actúa como un agonista completo frente a estímulos de baja intensidad, puede actuar como un agonista parcial a altos niveles de estimulación dolor.

4.3 Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas son medicamentos psicotrópicos (es decir, actúan sobre el sistema nervioso central) con efectos sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivos, amnésicos y miorelajantes. Por ello se usan las benzodiazepinas en medicina para la terapia de la ansiedad, insomnio y otros estados afectivos, así como las epilepsias, abstinencia alcohólica y espasmos musculares. También se usan en ciertos procedimientos invasivos como la endoscopia o dentales cuando el paciente presenta ansiedad o para inducir sedación y anestesia.² Los individuos que abusan de drogas estimulantes con frecuencia se administran benzodiazepinas para calmar su estado anímico. A menudo se usan benzodiazepinas para tratar los estados de pánico causados en las intoxicaciones por alucinógenos. La denominación de estos compuestos, suele caracterizarse por la terminación lam o lan (triazolam, oxazolam, estazolam, alprazolam, midazolam) y por la terminación pam y pan (diazepam, lorazepam, lormetazepam, bentazepam, flurazepam, flunitrazepam, clonazepam). No obstante, hay excepciones como el clorazepato dipotásico (Tranxilium) o el clordiazepóxido (Librium). El término benzodiazepina se refiere a la porción en la estructura química de estos medicamentos compuesto por el anillo de benceno unido a otro anillo de siete miembros heterocíclicos llamado diazepina.

Las benzodiazepinas se pueden administrar por vía oral y algunas de ellas por vía intramuscular e intravenosa. La semivida de estos fármacos varía de 2 horas, como en el caso del midazolam y el clorazepato, o hasta 74 horas en el flurazepam. Basado en su semivida, las benzodiazepinas se dividen en cuatro grupos:

- Compuestos de duración ultra-corta, con una semivida menor de 6 horas.
- Compuestos de duración corta, tienen una semivida menor de 12 horas y tienen pocos efectos residuales al tomarse antes de acostarse en la noche, aunque su uso regular puede conducir a insomnio de rebote¹¹ y ansiedad al despertar.
- Compuestos intermedios, tienen una semivida entre 12 y 24 horas, pueden tener efectos residuales durante la primera mitad del día y el insomnio de rebote tiende a ser más frecuente al discontinuar su uso. Se presentan también síntomas de abstinencia durante el día con el uso prolongado de esta clase de benzodiazepinas.

- Compuestos de acción larga, tienen una semivida mayor de 24 horas. Los fuertes efectos sedantes tienden a perdurar durante el día siguiente si se usan con el fin de tratar el insomnio.

Las benzodiazepinas pueden acumularse en el cuerpo. La semivida de eliminación varía grandemente entre un individuo y el otro, especialmente entre pacientes de la tercera edad. Los compuestos de acción corta tienen mejores resultados como hipnóticos, mientras que los de larga duración se prefieren por sus efectos ansiolíticos.

Todas las benzodiazepinas son, en esencia, absorbidos completamente, con la excepción del clorazepato, el cual es descarboxilado por el jugo gástrico antes de su completa absorción. Las benzodiazepinas y sus metabolitos activos se unen a proteínas plasmáticas en un rango entre 70 y 90 % y no se han reportado ejemplos de competición con otros medicamentos por esas proteínas. Las benzodiazepinas se metabolizan extensamente por sistemas enzimáticos microsomales del hígado. Esa biotransformación hepática de las benzodiazepinas ocurre en tres pasos, el primero una reacción que modifica o remueve el sustituyente que por lo general se encuentra en la posición 1 o 2 del anillo de diazepina, la segunda es una reacción de hidroxilación en la posición 3 produciendo el metabolito activo y, finalmente, una tercera reacción de conjugación principalmente con ácido glucurónico.

Las benzodiazepinas son agentes depresores del sistema nervioso más selectivos que otros fármacos como los barbitúricos, actuando, en particular, sobre el sistema límbico. Las benzodiazepinas comparten estructura química similar y tienen gran afinidad con el complejo de receptores benzodiazepínicos en el sistema nervioso central (SNC). Estructuralmente, las benzodiazepinas presentan un anillo de benceno con seis elementos, unido a otro anillo de diazepina con siete elementos. Cada benzodiazepina específica surgirá por sustitución de radicales en diferentes posiciones.

En cuanto a los receptores específicos en el SNC para las benzodiazepinas, éstos forman parte del complejo ácido gamma-aminobutírico (GABA). El GABA es un neurotransmisor con prolífica acción inhibitoria, y sus receptores forman parte de un sistema bidireccional inhibitorio conectado entre diversas áreas del SNC. Las benzodiazepinas potencian la acción inhibitoria mediada por el GABA. Los receptores de las benzodiazepinas se distribuyen por

todo el cerebro y la médula espinal; también se encuentran en las glándulas adrenales, riñones, glándula pineal y plaquetas.

Las benzodiazepinas se unen en la interfase de las subunidades α y γ del receptor $GABA_A$, el cual tiene un total de 14 variantes de sus 4 subunidades. La unión de una benzodiazepina al receptor $GABA$ requiere también que las unidades α del receptor $GABA_A$ (es decir, α_1 , α_2 , α_3 y α_5) contengan un residuo aminoácido de histidina. Por esta razón las benzodiazepinas no muestran afinidad por las subunidades α_4 y α_6 del receptor $GABA_A$ que contienen arginina en vez de histidina. Otras regiones del receptor $GABA_A$ liga a neuroesteroides, barbitúricos y ciertos anestésicos. Los receptores $GABA_B$ asociados a proteína G no son alteradas por las benzodiazepinas.

Para que los receptores $GABA_A$ respondan a la acción de las benzodiazepinas, necesitan tener tanto una subunidad α como una subunidad γ , puesto que las benzodiazepinas se unen en la interfase de ambas subunidades. Una vez ligadas, las benzodiazepinas cierran al receptor en una configuración que le da al neurotransmisor $GABA$ una mayor afinidad por el receptor, aumentando la frecuencia de apertura del asociado canal iónico de cloro e hiperpolarizando la membrana celular. Esto potencia el efecto inhibitorio del $GABA$, produciendo efectos sedativos y ansiolíticos. Cada benzodiazepina tiene una afinidad diferente por el receptor $GABA_A$ con sus subunidades. Por ejemplo, las benzodiazepinas con alta afinidad a nivel de la subunidad α_1 se asocian con sedación, mientras que los que tienen una mayor afinidad por los receptores que contengan la subunidad α_2 y/o α_3 tienen una buena actividad ansiolítica. Las benzodiazepinas también se unen a la membrana de las células gliales.

A dosis hipnóticas, las benzodiazepinas no tienen efectos sobre la respiración en individuos sanos. En pacientes con enfermedades pulmonares como las enfermedades obstructivas, a grandes dosis de benzodiazepinas, como las usadas para las endoscopias, se nota una leve depresión de la ventilación alveolar produciendo acidosis respiratoria a expensas de una hipoxia y no una hipercapnia. Más aún, las dosis leves de benzodiazepinas a menudo empeoran trastornos respiratorios nocturnos.

Las benzodiazepinas son agonistas completos a nivel de su receptor celular en la producción de propiedades sedantes y ansiolíticos. Los compuestos que se unen a los receptores benzodiazepínicos y potencian la función del receptor GABA se denominan agonistas de los receptores benzodiazepínicos y, por ende, tienen propiedades sedativas e hipnóticas. Los compuestos que, en ausencia del agonista, no tienen acción aparente pero que inhiben competitivamente la unión del agonista a su receptor se denominan antagonistas del receptor benzodiazepínico. Los ligandos que disminuyen la función del GABA al unirse al receptor reciben el nombre de agonistas inversos del receptor benzodiazepínico.

Algunos compuestos tienen acciones intermedias entre un agonista completo y un antagonista completo y se denominan agonistas o antagonistas parciales. El interés en los agonistas parciales del receptor benzodiazepínico radica en evidencias de que con ellos no ocurre un efecto completo de tolerancia con el uso crónico, es decir, los agonistas parciales muestran propiedades ansiolíticas con una reducida cantidad de sedación y menores problemas con dependencia y trastornos de abstinencia.

Las propiedades anticonvulsivas de las benzodiazepinas puede que se deban en parte o enteramente a la unión con canales de sodio dependientes de voltaje, en vez de los receptores benzodiazepínicos. La continua generación de potenciales de acción a nivel de las neuronas parece verse limitado por el efecto de las benzodiazepinas al lograr recobrar lentamente de la inactivación a los canales de sodio.

Anticonvulsivos

Las benzodiazepinas son potentes anticonvulsivos y tienen propiedades que salvan la vida durante el manejo de un estatus epiléptico. Las benzodiazepinas más frecuentemente usadas para controlar un estatus epiléptico son el diazepam y lorazepam. Un metaanálisis de 11 ensayos clínicos concluyó que el lorazepam es superior que el diazepam en el tratamiento de epilepsias persistentes. A pesar de ello, el diazepam tiene un tiempo de acción mucho más duradero que el lorazepam, quien a su vez tiene un efecto anticonvulsivo más prolongado. La razón de ello es que el diazepam es altamente liposoluble pero tiene una gran afinidad proteica, por lo que su fracción no unida a las proteínas tiene un gran volumen de distribución, lo que se traduce en una duración de acción de solo 20-30 minutos en el estatus

epiléptico. Por su parte, lorazepam tiene un volumen de distribución mucho menor lo que resulta en una acción más prolongada en el tratamiento de este mal. Lorazepam, en esos términos, tiene una acción superior al del diazepam, al menos en los estadios iniciales del tratamiento del estatus epiléptico. Otras benzodiazepinas anticonvulsivas incluyen el clobazam, clonazepam, clorazepato y el midazolam.

Cuando las benzodiazepinas fueron inicialmente presentadas, éstas fueron adoptadas con entusiasmo para el tratamiento de todo tipo de epilepsias. Sin embargo, con el uso continuo, la somnolencia y tolerancia se transformaron en un problema y ninguna es considerada hoy en día como elección de primera línea para el tratamiento de la epilepsia a largo plazo.

El clobazam es ampliamente usado en clínicas especializadas en epilepsia alrededor del mundo, y el clonazepam es popular en Francia.

En el Reino Unido tanto el clobazam como el clonazepam son elecciones de segunda línea para el tratamiento de muchas formas de epilepsia.

El clobazam también tiene un papel útil en la profilaxis de convulsiones a muy corto plazo y en la epilepsia catamenial. La discontinuación luego del consumo a largo plazo por epilepsia requiere un cuidado especial debido al riesgo de las convulsiones de rebote. Por lo tanto, la dosis es lentamente reducida por un periodo de seis meses o más.

Ansiolíticos

Las benzodiazepinas poseen propiedades ansiolíticas y pueden ser usados para el manejo temporal de la ansiedad severa. Las benzodiazepinas, por lo general, se administran por vía oral, aunque se pueden administrar por vía intravenosa durante un ataque de pánico. Un panel internacional de expertos en la farmacoterapia de la ansiedad y la depresión definieron al uso de las benzodiazepinas, especialmente en combinación con antidepresivos, como los principales fármacos en la terapia de los trastornos de la ansiedad.

Sin embargo, las benzodiazepinas pese a que consiguen aliviar los síntomas en la mayoría de los individuos, es recomendable que sean usadas solo por periodos cortos de 2 a 4 semanas debido al riesgo de generar tolerancia y dependencia y su falta de efectividad a largo plazo.

Las benzodiazepinas comparadas con otros tratamientos farmacológicos, tienen el doble de posibilidades de causar tras su discontinuación una recaída de la condición subyacente.

Para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada se recomienda terapias psicológicas y otras terapias farmacológicas. Los antidepresivos tienen una mayor tasa de remisión y son en general seguros y efectivos a corto y largo plazo.

A pesar del incrementado enfoque en el uso de antidepresivos y otros agentes en el tratamiento de la ansiedad, las benzodiazepinas permanecen como los principales ansiolíticos en farmacoterapia debido a su eficacia, inicio rápido de acciones terapéuticas y el perfil generalmente más favorable de efectos colaterales. Los patrones en el tratamiento de los medicamentos psicotrópicos se han mantenido estables por más de una década, siendo las benzodiazepinas las más usadas en el trastorno del pánico, pese a las recomendaciones de usar en su lugar antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Algunas benzodiazepinas usadas como ansiolíticos son el alprazolam, bromazepam, clordiazepoxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, lorazepam, medazepam, nordazepam, oxazepam y el prazepam.

Bibliografía básica y complementaria:

- Yao J, Moellering R. Antibacterial Agents en Manual of Clinical Microbiology. Patrick Murray y col. 1999. American Society for Microbiology.
- Capítulos de antimicrobianos. En: Mandel, Douglas, Bennet, editors. Principles and Practice of Infectious diseases. WB Saunders;2000.p—.
- Oliphant C, Green G. Quinolones: a comprehensive review. American Family Physician. 2002; 65: 455- 64.
- Hooper D. Mechanisms of actino of antimicrobials: focus on fluorquinolones. Clin Infect Dis. 2001; 32 (Suppl 1): S9-S15.
- Lundstrom TS and Sobel JD. Antibiotics for Gram positive Bacterial Infections. Infect Dis Clinics of North Amer. 2000;14.
- Pigrau C. Oxazolidinonas y glucopéptidos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003; 21: 157-65.
- Mensa J, Garcia E, Vila J. Macrólidos, estólidos y estreptograminas. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003; 21: 200-8.