

UDS

LIBRO

NOMBRE DE LA MATERIA:
FARMACOLOGIA

LICENCIATURA EN ENFERMERIA
CUATRIMESTRE 3

Marco Estratégico de Referencia

ANTECEDENTES HISTORICOS

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 de Primaria 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 tarde.

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 septiembre de 1996 como chofer de transporte escolar, Karla Fabiola Albores Alcázar se integró como Profesora en 1998, Martha Patricia Albores Alcázar en el departamento de finanzas 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 – Tzitol 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, Sedes y Centros de Enlace Educativo, así como de crear los diferentes planes estratégicos de expansión de la marca a nivel nacional e internacional.

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 – Tzitol 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 de la UDS, 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.

Farmacología.

Objetivo de la materia:

Que el alumno obtenga los conocimientos suficientes, habilidades necesarias y destreza para brindar una atención de calidad al usuario que necesite atención en farmacoterapia.

Criterios de evaluación:

No	Concepto	Porcentaje
1	Trabajos Escritos	30%
2	Actividades áulicas	20%
3	Examen	50%
4	Total	100%
5	Escala de calificación	7- 10
6	Mínima aprobatoria	7

Contenido.

UNIDAD I PRINCIPIOS DE FARMACOLOGÍA

- 1.1 Generalidades de farmacología
- 1.2 Antecedentes históricos de farmacología
- 1.3 Conceptos generales de Farmacocinética y farmacodinamia
- 1.4 Clasificación de los medicamentos
- 1.5 Interacción farmacológica
- 1.6 Fluidoterapia (soluciones coloides y cristaloides) y cálculo de goteo.

UNIDAD II FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOS (ANALGESIA, ANESTÉSICOS, ESTEROIDES Y ANSIOLÍTICO)

- 2.1 AINE
 - 2.1.2 Clasificación de los AINE
- 2.2 Opioides
- 2.3 Anestésicos
 - 2.3.1 clasificación de los anestésicos
- 2.4 Esteroides
- 2.5 Benzodiacepinas
- 2.6 Calculo de dosis (regla de 3) y conversión de medicamentos.

UNIDAD III ANTIHIPERTENSIVOS Y ANTIBIÓTICOS

- 3.1 Antihipertensivos
 - 3.1.1 IECA
 - 3.1.2 ARA II
 - 3.1.3 Betabloqueadores
 - 3.1.4 Calcioantagonista
 - 3.1.5 Vasodilatadores directo
- 3.2 Antihipertensivos del embarazo
- 3.3 Generalidades de los antibióticos
- 3.5 Clasificación de los antibióticos

- 3.5.1 Inhibidor de pared
- 3.5.2 Inhibidores de membrana
- 3.5.3 Inhibidores de ADN
- 3.5.4. Inhibidores de síntesis de proteína

UNIDAD IV CARDIOSELECTIVOS Y FARMACOLOGÍA DEL APARATO RESPIRATORIO

- 4.1 Fármacos inotrópicos positivo
- 4.2 Fármacos antiarrítmicos
- 4.3 Fármacos angiotensinosos
- 4.4 Fármacos diuréticos
- 4.5 Broncodilatadores
- 4.6 Antitusígeno, mucolítico y expectorante

INDICE

UNIDAD I	14
PRINCIPIOS DE FARMACOLOGIA	14
I.1 Generalidades de farmacología.....	14
Concepto de fármaco.....	14
Nomenclatura de los medicamentos.....	14
Formas Farmacéuticas.....	14
Sólidos.....	14
Soluciones.....	15
Suspensiones.....	15
Emulsión.....	16
I.2 Antecedentes históricos de farmacología.....	16
I.3 Conceptos generales de Farmacocinética y farmacodinamia.....	19
Procesos de actuación de un fármaco.....	20
Transporte del fármaco a su lugar de acción.....	20
Absorción de los fármacos.....	21
Distribución de los fármacos.....	23
Factores que modifican la distribución	23
Metabolismo.....	24
Procesos de metabolización	24
Fase I.....	24
Fase II (conjugación)	25
Inductores e inhibidores del metabolismo	25
Factores que modifican el metabolismo	26
ELIMINACIÓN.....	27
Excreción renal	27
Excreción biliar.....	28
Otras vías.....	28
I.4 Clasificación de los medicamentos	29
I.5 Interacción farmacológica	30

Interacciones farmacocinéticas.....	31
Interacciones farmacodinámicas	33
Sinergismo	33
Antagonismo.....	33
I.6 Fluidoterapia (soluciones coloides y cristaloides) y cálculo de goteo.	34
Composición y distribución de los líquidos en el organismo.....	35
Indicaciones de la fluidoterapia intravenosa.....	35
Tipos de soluciones utilizadas en fluidoterapia: clasificación y características.....	35
Complicaciones derivadas de la sueroterapia	36
Normas generales para la administración intravenosa de fluidoterapia	36
Monitorización en fluidoterapia	37
Valoración de los signos clínicos.	37
Datos de laboratorio.....	38
PRINCIPALES TRASTORNOS HIDROELECTROLÍTICOS	38
Alteraciones en el equilibrio del sodio	38
Hipernatremia	39
Alteraciones en el equilibrio del potasio.....	39
Hiperpotasemia (K ⁺ p > 5 mEq/l).....	40
UNIDAD II	40
FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOS (ANALGESIA, ANESTÉSICOS, ESTEROIDES Y ANSIOLÍTICO)	40
2.1 AINE.....	40
CLASIFICACIÓN	42
ACCIONES FARMACOLÓGICAS.....	42
Acción antitérmica	42
Acción antiinflamatoria	43
Acción antiagregante plaquetaria.....	43
Acción uricosúrica	43
2.2 Opioides	43
Opioides menores.....	44
Opioides mayores	44
Morfina.....	44
Otros opioides	46
Codeína.....	46

Dihidrocodeína	46
Dextropropoxifeno	46
Tramadol	46
Petidina (meperidina).....	46
Buprenorfina.....	47
Pentazocina	48
Metadona.....	48
Diamorfina (heroína)	48
Fentanilo	49
2.3 Anestésicos Locales.....	49
Clasificación.....	50
Asociación a vasoconstrictores y bicarbonato I molar.....	50
Cuidados de enfermería.....	50
2.3.1 Clasificación de los anestésicos.....	51
Anestesia tópica.....	51
Anestesia por infiltración.....	52
Bloqueo de campo.....	52
Bloqueo nervioso periférico.....	52
Anestesia regional intravenosa.....	52
Anestesia espinal.....	53
Anestesia epidural.....	53
Cuidados de enfermería.....	53
2.4 Esteroides	54
Glucocorticoides	54
Mecanismo de acción.....	54
Farmacocinética	55
Efectos adversos	56
2.5 Benzodiacepinas	56
Mecanismo de acción.....	56
Acciones farmacológicas.....	56
Farmacocinética.....	56
Efectos adversos.....	57
UNIDAD III	59
ANTIHIPERTENSIVOS Y ANTIBIOTICOS.....	59

3.1 Antihipertensivos	59
3.1.1 IECA.....	60
Tipos de IECAS	61
Indicaciones.....	62
Efectos adversos	62
Precauciones.....	63
Observaciones al paciente.....	63
3.1.2 ARA II	63
Acción.....	63
Indicaciones.....	64
3.1.3 Betabloqueadores.....	65
3.1.4 Calcioantagonista.....	71
3.1.5 Vasodilatadores directo	72
3.2 Antihipertensivos del embarazo.....	74
3.3 Generalidades de los antibióticos	76
3.5 Clasificación de los antibióticos.....	78
Antibióticos betalactámicos	79
3.5.1 Inhibidor de pared.....	82
3.5.2 Inhibidores de membrana.....	88
3.5.3 Inhibidores de ADN	89
3.5.4. Inhibidores de síntesis de proteína	92
UNIDAD IV.....	94
CARDIOSELECTIVOS Y FARMACOLOGÍA DEL APARATO RESPIRATORIO	94
4.1 Fármacos inotrópicos positivo	94
Fármacos cardiotónico-inotrópicos: Nombres genéricos y de marca.....	94
Enfermedad destacada: insuficiencia cardíaca (IC)	95
Glucósidos cardíacos	96
Acción terapéutica	96
Indicaciones.....	97
Farmacocinética	98
Contraindicaciones y precauciones	98
Efectos adversos	99
Interacciones	99
4.2 Fármacos antiarrítmicos.....	100

4.3 Fármacos antitusígenos.....	104
Fármacos antitusígenos.....	106
Alcaloides derivados del opio.....	107
4.4 Fármacos diuréticos	110
4.5 Broncodilatadores.....	115
4.6 Antitusígeno, mucolítico y expectorante.....	119
Mucolíticos enzimáticos.....	120
Mucolíticos tiólicos	120
Derivados de la vasicina.....	120
Surfactantes.....	120
Mecanismo de acción de los mucolíticos.....	121
Efectos secundarios de los mucolíticos.....	122
BIBLIOGRAFÍA.....	123

UNIDAD I

PRINCIPIOS DE FARMACOLOGIA

I.1 Generalidades de farmacología

Concepto de fármaco

Son sustancias cuya administración puede modificar alguna función de los seres vivos.

Cuando estas sustancias se utilizan con fines terapéuticos se denominan medicamentos.

Nomenclatura de los medicamentos.

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

Formas Farmacéuticas.

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

Sólidos.

Comprimidos. Se fabrican mediante compresión del principio activo, que está en forma de polvo. Puede ranurarse para facilitar la administración de dosis más pequeñas y fabricarse con una cubierta entérica (para evitar la degradación por los jugos gástricos o el efecto irritante del fármaco en la mucosa) o con liberación retardada (ceden lentamente el principio activo). También se dispone de comprimidos desleíbles, masticables y efervescentes.

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

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

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

Soluciones

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

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

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

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

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

Suspensiones

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

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

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

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

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

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

Emulsión

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

Formas especiales

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

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

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

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

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

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

1.2 Antecedentes históricos de 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 Conceptos generales de Farmacocinética y farmacodinamia

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la farmacocinética es el estudio de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos en el organismo; es decir, la forma en que el organismo afecta al fármaco. El fármaco debe liberarse a partir de la forma de dosificación que lo contiene, absorberse y pasar al plasma, distribuirse por el organismo hasta llegar al lugar donde debe actuar y, finalmente, eliminarse mediante los mecanismos que el organismo posee: metabolismo y excreción. El tránsito del medicamento por el organismo podría identificarse con los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción que se representan bajo las siglas LADME. Para que un fármaco tenga los efectos terapéuticos esperados debe alcanzar una concentración mínima en el medio donde interacciona con sus receptores. Si la concentración no alcanza el mínimo terapéutico requerido, no se observará ningún efecto farmacológico o éste será subterapéutico; pero por encima de la concentración terapéutica deseada, el efecto puede ser excesivo o pueden aparecer otros efectos no deseados.

La farmacocinética estudia la evolución del fármaco en el organismo durante un período determinado. El cumplimiento por parte del paciente es muy importante para que un fármaco sea eficaz: se debe tomar a las dosis prescritas, a las horas establecidas y el número de días estimados, como sucede, por ejemplo, con los antibióticos. La farmacocinética también hace un análisis de todos los factores que afectan a la absorción del fármaco y que es importante conocer para determinar la forma de administración más adecuada. Lo mismo sucede con aquellos factores que afectan a la distribución, el metabolismo y la excreción. La farmacocinética clínica tiene como objetivo alcanzar y

mantener la concentración plasmática del fármaco necesaria para conseguir el efecto terapéutico deseado, sin llegar a producir efectos tóxicos, y teniendo en cuenta la variabilidad individual en la respuesta a la administración de los fármacos. La variabilidad de cada paciente en la respuesta tras la administración de un fármaco depende de varios factores: fisiológicos (edad, sexo, embarazo), hábitos dietéticos, hábitos tóxicos (consumo de tabaco, alcohol y drogas), patológicos (en pacientes con alteraciones patológicas renales, hepáticas, cardíacas, pulmonares, digestivas y hematológicas), así como iatrogénicos o causados por las interacciones farmacológicas durante el tratamiento con varios fármacos, que pueden alterar la respuesta esperada.

Procesos de actuación de un fármaco

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

Transporte del fármaco a su lugar de acción.

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

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

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

El transporte activo de algunos medicamentos se hace a través de las neuronas, el plexo coroideo, las células de los túbulos renales y los hepatocitos, y se da contra gradiente de concentración. Se llama difusión facilitada al proceso de transporte mediado por portadores en que no hay incorporación o utilización de energía, y el desplazamiento se produce a favor del gradiente electroquímico. Difusión pasiva Muchos fármacos atraviesan las membranas por un proceso de difusión simple, y el grado de penetración es directamente proporcional a la diferencia entre las concentraciones presentes en cada lado de la membrana. Las sustancias liposolubles se disuelven en el componente lipóideo de la membrana y las sustancias hidrosolubles de pequeño tamaño molecular a través de poros. La mayor parte de los fármacos son ácidos o bases débiles, que en solución se encuentran en dos formas: ionizada o no ionizada; la fracción ionizada es hidrosoluble, y si el tamaño es grande, muy poco difusible; mientras que la no ionizada es liposoluble y difunde a través de la membrana celular.

La ionización de los fármacos depende de dos factores. El primero es el pKa: cuanto mayor es la fuerza de un ácido, menor es el valor de su pKa; en cambio, una base con pKa bajo es una base débil, mientras que si es elevado es una base fuerte. Otro factor es el pH. Estos dos valores se relacionan por medio de la ecuación de Henderson-Hasselbach. El valor del pH coincide con el del pKa cuando el compuesto se encuentre ionizado en un 50%.

Absorción de los fármacos

La absorción es el paso de un fármaco desde el lugar de administración hasta su llegada al plasma, este proceso lo cumplen todas las vías de administración, excepto la vía intravenosa y en el caso de la inhalación de un aerosol broncodilatador para el tratamiento del asma, en la que la absorción no es necesaria para que el fármaco actúe.

La absorción de un fármaco depende de sus características:

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

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

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

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

Efecto de primer paso. Es la metabolización que experimenta un fármaco que es completamente absorbido en el tracto gastrointestinal. Si un fármaco es absorbido en el estómago, éste pasará a través de la vena gástrica derecha e izquierda a la vena porta y a través de ésta llegará al hígado, donde será metabolizado antes de llegar a la circulación sistémica. Aparte del efecto de primer paso hepático, existe el efecto de primer paso pulmonar (inhaladores) o tópico (parche transdérmico).

Distribución de los fármacos

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

Factores que modifican la distribución

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

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

Unión a proteínas plasmáticas. La distribución también se puede resentir por la unión del fármaco a proteínas plasmáticas, en particular la albúmina, en el caso de los fármacos ácidos y la glucoproteína α 1-ácida en los medicamentos básicos. Un fármaco que se una de manera extensa tiene acceso limitado a los sitios de acción, y por ello además se metaboliza y elimina con lentitud. El fármaco unido a proteínas no es farmacológicamente activo y sí el fármaco libre, actuando el unido como una especie de reservorio, de forma que cuando disminuye el fármaco libre libera el fármaco unido. Un fármaco que se una fuertemente a proteínas puede desplazar a un fármaco unido y, al aumentar la fracción libre, se produce un aumento del efecto farmacológico, así como de los efectos adversos. En el caso de los anticoagulantes orales, aumenta el riesgo de hemorragia en presencia de analgésicos que se unen altamente a proteínas.

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

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

Metabolismo.

Es el conjunto de reacciones químicas que realiza el organismo sobre sustancias endógenas, contaminantes ambientales y fármacos. El organismo transforma los fármacos en metabolitos, sustancias más polares que el producto inicial, facilitando su eliminación renal. Pero hay fármacos polares que no se metabolizan, y se eliminan tal como han sido administrados. Como consecuencia del metabolismo, los fármacos pueden cambiar la actividad farmacológica a otra diferente o bien formarse metabolitos activos con la misma actividad farmacológica, que puede estar aumentada o disminuida o permanecer igual, o bien se forma un metabolito tóxico. Existen sustancias, como los profármacos, que no tienen actividad farmacológica, pero al sufrir el proceso de metabolización se obtiene un metabolito activo que realiza esta función. Las reacciones metabólicas se producen en todos los tejidos del organismo; sin embargo, los sistemas de biotransformación más importantes se encuentran en el hígado. Otros lugares son el plasma (procaína), el pulmón (prostaglandinas), la pared intestinal (tiramina), etcétera.

Procesos de metabolización

Se divide en dos fases: la fase I consiste en la funcionalización de la molécula, formándose una molécula más polar, que se puede eliminar, o en su preparación para la fase II; y la fase II es la formación de un enlace covalente entre el fármaco y un compuesto endógeno.

Fase I

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

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

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

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

Fase II (conjugación)

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

Inductores e inhibidores del metabolismo

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

Consecuencias de la inducción. Cuando un fármaco tiene su vía metabólica inducida se observa que si el metabolismo es inactivo se produce una disminución de la actividad farmacológica. Si el metabolito es activo se produce un aumento de la actividad farmacológica, que puede alcanzar concentraciones tóxicas.

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

Factores que modifican el metabolismo

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

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

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

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

Factores genéticos. Las diferentes especies pueden tener diferente dotación genética; por tanto, el fármaco puede ser metabolizado de distinta manera. Un ejemplo es la anfetamina: en el hombre se produce una desaminación (pierde un grupo NH₂) y en la rata se hidroxila (gana un grupo -OH). En una misma especie se observan actuaciones diferentes ante una misma reacción metabólica; por ejemplo, en el hombre se observan los acetiladores lentos o rápidos. La acetilación es una reacción de reducción; mediante este proceso se metabolizan diferentes fármacos, entre ellos, la isoniazida. En los

acetiladores lentos se observa una mayor eficacia de este medicamento; sin embargo, hay mayor peligro de toxicidad. En los acetiladores rápidos la eficacia del fármaco es menor. En los acetiladores rápidos la eficacia del fármaco es menor.

Vía de administración, dosis y unión a proteínas. Un fármaco que se administra por vía oral sufre mayor proceso de metabolización que por vía parenteral, debido a la circulación enterohepática. En la vía parenteral no hay tanta biotransformación, se elimina por la vía porta y, por tanto, llega menos fármaco al hígado. Además, según la dosis administrada puede variar la vía metabólica, dando lugar a diferentes metabolitos. Por otro lado, hay fármacos que se unen a las proteínas, y la parte libre que queda en plasma es la que se metaboliza. Cuanto mayor es la unión a proteínas, menor es la velocidad de biotransformación.

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

ELIMINACIÓN

Consiste en la salida del fármaco del organismo, ya sea de forma inalterada o como metabolito. La eliminación se produce a través de vías fisiológicas. Las vías más importantes son la renal y la biliar. También hay excreción de fármacos por vía pulmonar, salival, por la leche materna o el sudor. Los fármacos atraviesan las membranas celulares para ser eliminados, a través de difusión pasiva o transporte activo. Los fármacos polares se eliminan más rápidamente que los liposolubles.

Excreción renal

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

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

Secreción tubular. En la filtración glomerular se filtra un 20% de la cantidad del fármaco, el resto pasa a los capilares tubulares de los túbulos proximales. El fármaco atraviesa las membranas tubulares por difusión pasiva o por transporte activo. Hay dos sistemas transportadores: transportadores para sustancias ácidas, como el ácido úrico y transportadores para sustancias básicas como la penicilina. Es el sistema más importante de eliminación del riñón, se transportan las moléculas contra gradiente químico y se elimina el fármaco aunque esté unido a proteínas. Son sistemas saturables; dos fármacos pueden competir por el mismo transportador, produciendo el desplazamiento de uno de ellos y aumentando su concentración. Por ejemplo, el probencid tiene mayor afinidad por el transportador aniónico (sustancia básica), desplaza a la penicilina y, por tanto, aumenta la concentración plasmática de ésta.

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

Excreción biliar

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

Otras vías

Excreción pulmonar. Elimina los anestésicos volátiles a través del aire espirado. En secreciones bronquiales se pueden encontrar yoduros. El alcohol espirado es útil para el

índice de alcoholemia, ya que es un método no invasivo para estimar la concentración en sangre.

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

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

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

1.4 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

1.5 Interacción farmacológica

Se denomina interacción farmacológica a la modificación del efecto de un fármaco causada por la administración conjunta de otro o más fármacos, o bien por alimentos u otras sustancias. La interacción puede resultar beneficiosa para el paciente, o bien puede representar un efecto indeseado. Las interacciones beneficiosas se utilizan en la clínica diaria con el objetivo de potenciar los efectos terapéuticos de los fármacos implicados, como ocurre al administrar un diurético asociado a un bloqueador beta para el tratamiento de la hipertensión arterial, o bien en la administración conjunta de un corticoide y un beta-2-agonista inhalados en el tratamiento del asma. En el caso de las interacciones entre fármaco y alimento, por ejemplo, la administración de espironolactona con las comidas mejora ligeramente su absorción, mientras que en el caso de la eritromicina, su absorción queda disminuida.

El fármaco cuyo efecto se ve modificado puede sufrir tanto un incremento de su acción farmacológica como una disminución; en el primer caso aumentarán los efectos adversos y la toxicidad, mientras que en el segundo se producirá una respuesta terapéutica insuficiente. La incidencia de la aparición de interacciones y efectos adversos en pacientes que toman varios fármacos es tanto mayor cuanto más elevado sea el número de fármacos que se administran de forma simultánea.

La importancia de una interacción farmacológica está definida por la frecuencia de su aparición y por la gravedad del efecto para el paciente; en este sentido, son especialmente importantes las que tienen lugar con fármacos anticoagulantes o con hipoglucemiantes, con riesgo potencial para la vida del paciente. Las interacciones farmacológicas se pueden clasificar en: Interacciones farmacocinéticas. Son las que se producen en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. Tienen lugar antes de que el fármaco llegue al receptor o al lugar de acción, y producen una variación en su concentración plasmática o tisular, aumentándola o disminuyéndola. Por ejemplo, los antiácidos que contienen cationes bivalentes, como el calcio o el magnesio, forman quelatos con los antibióticos del grupo de las tetraciclinas reduciendo su absorción intestinal y disminuyendo su efecto antimicrobiano. Interacciones farmacodinámicas. Se producen a nivel del receptor y varían la respuesta del fármaco. A diferencia de las interacciones farmacocinéticas, en las farmacodinámicas la acción del segundo fármaco se modifica en presencia del primero sin alterar su concentración plasmática o tisular. Por ejemplo, la administración de hipnóticos junto con alcohol puede provocar una excesiva somnolencia, que puede llevar a la depresión del sistema nervioso central. Incompatibilidades farmacéuticas. Tienen lugar fuera del paciente, en el proceso de preparación y administración del medicamento; habitualmente se deben a reacciones físico-químicas. Por ejemplo, la fenitoína sódica, que tiene un pH aproximado de 12, al diluirla con suero fisiológico o glucosado al 5% (pH ácidos) forma un precipitado.

Interacciones farmacocinéticas

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

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

En la administración conjunta de fármacos y alimentos puede ocurrir: a) disminución de la absorción del fármaco (p. ej., la levodopa ve interferida su absorción cuando se da una dieta rica en proteínas, al establecerse competencia con los aminoácidos, pudiéndose producir fluctuaciones en la respuesta al Parkinson; las tetraciclinas de primera generación

y el ciprofloxacino forman un quelato con el Ca^{2+} contenido en la leche y derivados, perdiendo eficacia); b) aumento en la absorción del fármaco, y c) sin modificación de la absorción del fármaco.

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

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

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

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

Metabolismo Las interacciones se producen cuando dos o más fármacos utilizan las mismas reacciones de metabolización. Las interacciones metabólicas de fármacos más frecuentes tienen lugar fundamentalmente por dos fenómenos: la inducción enzimática y la inhibición enzimática (v. cap. 2). **Excreción** Las interacciones principales tienen lugar en el transporte por los túbulos renales o por modificación del pH (v. cap. 2).

Existen dos formas de eliminación renal: la filtración y la secreción tubular para los fármacos de carácter ácido. En cuanto a la secreción tubular, se realiza a través de dos vías de transporte, una para cationes (de elevada afinidad) y otra para aniones (de menor especificidad). De esta forma, se entiende que todo fármaco, según el estado de ionización por acidez, puede presentar interacciones con otro, y conseguir que uno de ellos no se excrete, aumentando sus tasas en sangre. Así, la secreción tubular de digoxina resulta inhibida por quinidina, verapamilo y amiodarona, duplicando las concentraciones plasmáticas. Un ejemplo clásico es el de la penicilina y el probenecid: la penicilina se queda y el probenecid se excreta. Otra interacción puede producirse por la modificación del pH ácido urinario, de manera que su alcalinización facilita la excreción de fármacos ácidos. Ésta es una de las bases en que se fundamenta el tratamiento de la intoxicación barbitúrica (fármaco ácido) al infundir bicarbonato por venoclisis.

Interacciones farmacodinámicas

Sinergismo

Si se administran dos fármacos que ejercen la misma acción farmacológica, los efectos pueden ser aditivos. Se conocen dos tipos de sinergismo: a) aditivo o de suma, en el que el efecto total de los medicamentos administrados de forma simultánea es igual a la suma de los efectos individuales de cada uno (p. ej., la asociación de cloranfenicol y tetraciclinas y la de penicilina y cefalosporinas), y b) sinergismo con potenciación, en que el efecto de la asociación es superior a la suma de los efectos individuales de cada fármaco. La potenciación puede ser favorable, como en el caso de la asociación de una penicilina (amoxicilina) que es bactericida con un inhibidor de las betalactamasas (ácido clavulánico).

Antagonismo

Es la acción opuesta de dos fármacos actuando sobre un mismo receptor, de forma que el efecto de uno de ellos se ve afectado; es lo que se conoce como antagonismo funcional o fisiológico. Este tipo de antagonismo es quizás el más relevante desde un punto de vista

farmacológico. Otro tipo de antagonismo es el químico, que no sucede en el mismo receptor.

El antagonismo que se produce cuando dos fármacos actúan en el mismo receptor puede ser superable, reversible y competitivo.

El antagonista actúa en virtud de su afinidad por el receptor, junto con su falta de actividad intrínseca. Suponiendo que el antagonismo es competitivo, la proporción de los receptores ocupados por el agonista o el antagonista está en función de la concentración de cada uno de los fármacos.

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

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

1.6 Fluidoterapia (soluciones coloides y cristaloides) y cálculo de goteo.

La fluidoterapia intravenosa constituye una de las medidas terapéuticas más importantes y más frecuentemente utilizada en los ámbitos hospitalario y extrahospitalario. Su objetivo primordial consiste en la corrección del equilibrio hidroelectrolítico alterado, hecho habitual en pacientes en situación crítica. Su utilización constituye un tratamiento de vital importancia, y habitualmente se conoce mal y está inflavalorada a pesar de que el manejo de este tipo de tratamiento requiere unos conocimientos precisos sobre la distribución de los líquidos corporales y de la fisiopatología de los desequilibrios hidroelectrolíticos y ácido-básico. El conocimiento de estos fundamentos permitirá adoptar las medidas oportunas en cada circunstancia eligiendo de forma correcta el tipo de solución intravenosa y el ritmo de administración adecuados para cada circunstancia.

Composición y distribución de los líquidos en el organismo.

Resulta imprescindible conocer no sólo la composición cuantitativa del organismo, sino también la distribución del agua corporal en el mismo. Cualitativamente, la composición química del líquido intracelular y del líquido extracelular es muy parecida. En ambos compartimentos las concentraciones de electrolitos son muy diferentes; sin embargo, las concentraciones de iones en ambos compartimentos son tales que ambas partes son eléctricamente neutras. Las concentraciones de los solutos determinan la osmolaridad de los fluidos corporales, que es de $290 \text{ mOsm/l} \pm 10 \text{ mOsm/l}$. La del líquido intersticial es semejante a la del líquido intracelular; en cambio, la osmolaridad del plasma (debido a su alto contenido en proteínas) es ligeramente mayor a la del intersticio y a la intracelular.

Las necesidades básicas de agua y de electrolitos y las pérdidas hidroelectrolíticas, fisiológicas u obligadas. Las pérdidas patológicas son aquellas que presenta el sujeto en función de su enfermedad, tratamiento quirúrgico, taquipnea o fiebre (el aumento de 1°C durante 24 h produce una pérdida adicional de 250 ml).

Indicaciones de la fluidoterapia intravenosa.

Las indicaciones de la fluidoterapia van a ser todas aquellas situaciones en las que existe una grave alteración de la volemia, del equilibrio hidroelectrolítico, o de ambos, y que requieran medidas de actuación encaminadas a restaurar la volemia y el equilibrio alterado. Asimismo, se utiliza como vehículo para la dilución de otros fármacos. Principalmente, la fluidoterapia supone un tratamiento necesario en casos de shock hipovolémico, trastornos digestivos graves y trastornos renales y metabólicos.

Tipos de soluciones utilizadas en fluidoterapia: clasificación y características.

En función de la distribución de los líquidos en el organismo y según su capacidad para atravesar las barreras de separación entre los distintos compartimentos corporales, los fluidos utilizados se pueden clasificar en: a) cristaloides: soluciones que contienen agua, electrolitos y/o azúcares en diferentes proporciones. Pueden ser soluciones hipotónicas, isotónicas o hipertónicas respecto al plasma, según sea la concentración de iones o glucosa (osmolaridad) que posean. En la tabla 29-7 se relacionan las indicaciones de las diferentes soluciones cristaloides y en la tabla 29-8 su composición y características químicas, y b) coloides: soluciones que poseen moléculas de elevado peso molecular, que ejercen una presión oncótica sobre el agua intravascular y evitan su rápida eliminación, lo que contribuye a mantener el volumen plasmático y la presión arterial. Se les suele

denominar también sustancias «expansoras del plasma» y pueden ser naturales (albúmina) o artificiales (dextranos, hidroxietilalmidón y gelatinas). En la tabla 29-9 se describen las características, indicaciones y reacciones adversas de los diferentes expansores del plasma. Las indicaciones para el empleo de fluidos cristaloides o coloides están influenciadas por los objetivos clínicos a alcanzar. Los cristaloides están claramente indicados en situaciones en las que el interés es el restablecimiento hidroelectrolítico o mineral, con consideraciones diversas en cuanto a la naturaleza del trastorno, tiempo de su producción y enfermedad de base del enfermo.

Complicaciones derivadas de la sueroterapia

Las principales complicaciones debidas al volumen perfundido en la fluidoterapia son: insuficiencia cardíaca, edema agudo de pulmón y edema cerebral. Estas complicaciones pueden evitarse mediante el recambio adecuado de catéteres, la correcta selección del fluido, adecuando el volumen de los líquidos al contexto clínico del paciente, la monitorización y el seguimiento del paciente, así como la aplicación de una técnica depurada.

Normas generales para la administración intravenosa de fluidoterapia

No existe un protocolo general de fluidoterapia intravenosa para cada cuadro clínico. Las pautas de fluidos se deben ajustar de forma individual para cada paciente:

- Pautar líquidos en función de los déficits calculados.
- Seleccionar adecuadamente el fluido para cada situación clínica.
- Ajustar los fluidos especialmente en situaciones de insuficiencia orgánica (insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal aguda, insuficiencia hepática).
- Realizar control diario de líquidos, para ajustarlos según aporte y pérdidas.
- Evitar soluciones hipotónicas en situaciones de hipovolemia porque incrementan el volumen extravascular

TABLA 29-7. Tipos de sueros. Indicaciones en la práctica clínica

Tipo de suero	Indicaciones
Soluciones NO electrolíticas normotónicas Glucosa 5%	Situaciones de deshidratación intracelular donde se debe administrar agua
Soluciones NO electrolíticas hipertónicas Glucosa 10% Glucosa 20% Glucosa 40%	Situaciones de hiperhidratación intracelular Elaboración de mezclas de nutrición parenteral
Soluciones electrolíticas hipotónicas NaCl 0,49% NaCl 0,3%	Para situaciones de hiperosmolaridad extracelular
Soluciones electrolíticas normotónicas NaCl 0,9% (suero fisiológico)	Como expansor de volumen en pacientes con hipovolemia Poco útil para mantener un balance de fluidos en enfermos con importantes pérdidas de Na ⁺ (diarreas, SNG)
Glucosalino 0,33%	Para el mantenimiento del equilibrio de líquidos en pacientes normovolémicos y normosódicos
Lactato de Ringer	Expansor extracelular con electrolitos. Ideal en la fluidoterapia de las primeras 48 h del paciente postoperado
Bicarbonato sódico 1/6 M	Para expansión del volumen extracelular en enfermos acidóticos
Soluciones electrolíticas hipertónicas NaCl 2%	Situaciones de hiperhidratación intracelular

- Evitar soluciones glucosadas en enfermos neurológicos, pues pueden favorecer la aparición de edema cerebral.
- Controlar con frecuencia la velocidad y regularidad de las perfusiones.
- Mantener la máxima asepsia al manipular las vías intravenosas, especialmente si son vías venosas centrales.
- Monitorizar hemodinámicamente a pacientes con enfermedades crónicas sometidos a fluidoterapia intensiva: presión arterial, diuresis/h, frecuencia cardíaca, presión venosa central, ionograma, osmolaridad, etcétera.

Monitorización en fluidoterapia

El empleo de soluciones intravenosas implica riesgos importantes, por lo que se requiere una continua evaluación de la situación hemodinámica del paciente, valorando especialmente la aparición de signos de sobreaptación de agua o electrolitos. En la práctica, la monitorización puede efectuarse con dos elementos de juicio: signos clínicos y datos de laboratorio.

Valoración de los signos clínicos.

Monitorizar en todos los pacientes, con una frecuencia que dependerá de la gravedad del estado clínico: diuresis, frecuencia cardíaca, presión arterial, frecuencia respiratoria, temperatura, nivel del estado de alerta, signos de hipervolemia (ingurgitación yugular, crepitantes basales, aparición de tercer ruido cardíaco, edemas, presión venosa central

elevada) y signos de hipovolemia (sequedad de piel y mucosas, pérdida de turgencia tisular y pliegue cutáneo (+), ausencia/debilidad pulsos distales).

Datos de laboratorio.

Se deben realizar estudios analíticos, según el estado clínico del paciente: a) concentración plasmática de glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio y cloro; b) gasometría arterial, y c) relación nitrógeno ureico/creatinina; d) osmolaridad plasmática. Los datos de mayor valor son los iones séricos y la osmolaridad.

PRINCIPALES TRASTORNOS HIDROELECTROLÍTICOS

Alteraciones en el equilibrio del sodio

Hiponatremia ($\text{Na}^+ < 135 \text{ mEq/l}$) El tratamiento depende de la importancia de la hiponatremia, su repercusión clínica y trastornos subyacentes: a) con $\text{Na}^+ > 120-125 \text{ mEq/l}$ y asintomática, no es preciso infundir suero salino hipertónico y es suficiente con tratar los trastornos de base; b) con $\text{Na}^+ < 120 \text{ mEq/l}$ o si la hiponatremia es sintomática, hay que elevar el Na^+ hasta cifras más seguras ($\text{Na}^+ > 120-125 \text{ mEq/l}$) mediante la infusión de salino hipertónico. La cantidad de Na^+ necesario se puede calcular según la fórmula: $\text{Na}^+ \text{ administrar (mEq)} = 0,6 \times \text{peso corporal (kg)} \times (\text{Na}^+ \text{ deseado} - \text{Na}^+ \text{ actual})$. Estos mEq de Na^+ pueden prepararse con ampollas de 10 ml de NaCl al 20% (cada ampolla tiene 34 mEq de NaCl) y, salvo cuando exista depleción del volumen extracelular, se vehicularán en el menor volumen posible (200 ml de suero salino al 0,9%). Cuando existe depleción de volumen los mEq de Na^+ calculados se vehicularán en el suero salino isotónico que se infunde para corregirla. En ocasiones, cuando se resuelve la depleción de volumen, cesa el estímulo para la secreción de ADH, produciéndose una rápida excreción del exceso de agua y normalización del $\text{Na}^+ \text{ p}$. La corrección de la hiponatremia debe ser lenta para evitar la deshidratación neuronal y la mielinolisis pontina. Como orientación se puede reponer la mitad de los mEq calculados en 12 h, realizando controles analíticos periódicos. No es aconsejable que el $\text{Na}^+ \text{ p}$ aumente a un ritmo superior a 0,5-1 mEq/l/h. Cuando el $\text{Na}^+ \text{ p}$ es $> 125 \text{ mEq/l}$, la corrección se hará más lentamente, sin precisar aporte de suero salino hipertónico.

En los estados edematosos (cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca y síndrome nefrótico) hay que intentar, en primer lugar, realizar determinaciones negativas y mejorar el volumen circulante efectivo, pues frecuentemente con estas medidas la hiponatremia se corrige. En la insuficiencia cardíaca los diuréticos de asa, los fármacos vasoactivos y los

vasodilatadores son útiles para aumentar el gasto cardíaco y, por tanto, el volumen circulante efectivo. Cuando aumenta el volumen circulante efectivo, disminuye la secreción de hormona antidiurética (ADH) y se corrige la hiponatremia. La secreción inadecuada de ADH (SIADH) con hiponatremia importante se trata con suero salino hipertónico, y en ocasiones es necesario el empleo concomitante de furosemida. El SIADH crónico se trata con restricción hídrica, dieta rica en Na^+ y, ocasionalmente, con dosis bajas de furosemida y antagonistas de la acción de la ADH: litio o demecloretetraciclina (600-1.200 mg/24 h).

Hipernatremia

Representa hiperosmolaridad, puesto que el Na^+ es el principal determinante de la Osm_p . Cuando los osmorreceptores hipotalámicos detectan un aumento de la Osm_p se estimula la secreción de ADH y se pone en marcha el mecanismo de la sed, obteniéndose como resultado una retención de agua y normalización de la concentración plasmática de Na^+ . La sed es el mecanismo más efectivo para evitar la hipernatremia; por tanto, ésta ocurrirá en niños que todavía no demandan agua, pacientes con hipodipsia, adultos con disminución del nivel de conciencia, personas sin libre acceso al agua o ancianos cuyo mecanismo de la sed es menos eficaz. El tratamiento se basa en el aporte de agua libre, o NaCl hipotónico, para corregir la hipernatremia, normalizar el estado del volumen plasmático y, cuando es posible, controlar las causas etiológicas.

Alteraciones en el equilibrio del potasio

Hipopotasemia El K^+ plasmático no es un buen índice de las pérdidas del K^+ corporal total, ya que hay que considerar la existencia de factores que alteran la distribución del K^+ en el espacio intra y extracelular (acidosis, alcalosis, hiperosmolaridad). Asumiendo que esta distribución no está alterada, cada mEq/l de descenso en el K^+ p representa unas pérdidas de 200-400 mEq de K^+ corporal total. Existen varios preparados para uso oral o intravenoso. (KCl, ascorbato potásico, fosfato potásico, citrato, etc.); cuando coexisten alcalosis metabólica y depleción de Cl (vómitos, diuréticos, etc.) es preferible utilizar KCl, pero si, por el contrario, hay acidosis metabólica conviene emplear citrato o aspartato potásico.

La vía de administración depende de la importancia de la hipopotasemia y del estado clínico del paciente: en valores de entre 2,5 y 3,5 mEq/l basta con corregir el trastorno subyacente y aportar 60-80 mEq/día de K^+ por vía oral; con valores $< 2,5$ mEq/l, o

sintomática y hay deterioro del nivel de conciencia es preferible la vía intravenosa central. Cuando se utiliza una vía periférica no deben emplearse concentraciones superiores a 60 mEq/l por el riesgo de flebitis. Es conveniente que la velocidad de administración no supere los 20 mEq/h. Si la hipopotasemia pone en peligro la vida del paciente (arritmias, intoxicación digitalita, parálisis, etc.) debe realizarse monitorización cardíaca y la velocidad de administración no debe sobrepasar los 40 mEq/h por vía central. La corrección de una acidosis metabólica puede agravar la hipopotasemia, por lo que es necesario controlar las concentraciones de K^+ .

Hiperpotasemia ($K^+ p > 5$ mEq/l)

Es una situación poco frecuente cuando la función renal es normal, debiéndose descartar en estos casos iatrogenia medicamentosa, redistribución de K^+ al espacio extracelular y alguna forma de hipoaldosteronismo. En cuanto al tratamiento (tabla 29-12), cuando no exista correlación entre las concentraciones de $K^+ p$ y las alteraciones electrocardiográficas, siempre deben prevalecer estas últimas a la hora de establecer un plan terapéutico.

UNIDAD II

FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOS (ANALGESIA, ANESTÉSICOS, ESTEROIDES Y ANSIOLÍTICO)

2.1 AINE

Se trata de un grupo heterogéneo de fármacos que se caracterizan por poseer un grado variable de actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria; sin embargo, difieren en la importancia relativa que cada una de estas propiedades representa en el conjunto de sus efectos farmacológicos.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden actuar a nivel periférico y central. Con respecto a su acción periférica, hay que decir que inhiben la síntesis de prostaglandinas por inactivación de una enzima, ciclooxigenasa (COX), responsable de la formación de metabolitos (eicosanoides o mediadores celulares) procedentes del ácido araquidónico con diferentes funciones biológicas; sin embargo, también pueden actuar a través de otros mecanismos (vía lipooxigenasa y otros), impidiendo la producción de radicales libres, fijación de algunos mediadores a las células inflamatorias, disminuyendo la

liberación de enzimas lisosomales, modificando la producción leucocitaria, reduciendo la producción del factor de necrosis tumoral (TNF), interleucinas (IL-1, IL-4, entre otras), etc., lo que justificaría su uso en los procesos reumáticos. Así, tenemos la licofelona, un nuevo inhibidor de la lipooxigenasa/COX, que se presenta como un prometedor fármaco para tratar la osteoartritis al decrecer la producción de leucotrienos y prostaglandinas proinflamatorias.

Se cree que la COX es una enzima formada por dos isoformas, la COX-1 (constitutiva o fisiológica), presente permanentemente en la mayoría de las células y tejidos donde se sintetizan prostaglandinas para ejercer sus funciones fisiológicas y hemostáticas (principalmente riñón, mucosa gástrica, duodeno y plaquetas), y cuya inhibición parece ser la responsable de los efectos adversos gastrointestinales, renales y antiagregantes plaquetarios; y la COX-2 (inducible), presente sólo en el tejido inflamado como respuesta a estímulos proinflamatorios (citoquinas, endotoxinas, mitógenos), y cuya inhibición parece ser responsable de las propiedades analgésicas y antiinflamatorias, si bien existen nuevos estudios que demuestran que la COX-2 se encuentra expresada de forma constitutiva en tejidos tales como el cerebro, pulmón, páncreas, riñón y placenta/ovarios, lo que sugiere un posible mecanismo central justificándose también la acción antipirética (la COX-2 desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la fiebre), así como determinadas aplicaciones terapéuticas, como son algunas enfermedades degenerativas neuronales (Alzheimer y Parkinson), donde detienen el progreso de la enfermedad, así como también retrasan partos prematuros, etc. Debido a que los inhibidores selectivos de la COX-2 tienen un perfil toxicológico menor que los inhibidores de la COX-1/COX-2 sin disminuir su eficacia, hoy día la búsqueda de sustancias analgésicas y AINE se centra en el bloqueo selectivo de dicha enzima (COX-2), y así han surgido etoricoxib, parecoxib y valdecoxib, recientemente incorporados al mercado farmacológico, así como lumiracoxib, todavía en fase de estudio preclínico. Por otra parte, recientes estudios indican la posibilidad de una tercera isoforma de la COX llamada COX-3, variante de la COX-2 y procedente del mismo gen que codifica a esta última, pero con diferentes características moleculares, lo que demostraría que algunos fármacos tuvieran unas acciones y no otras.

Respecto al mecanismo central, aún no ha sido bien clarificado, pero se cree que también pueden actuar inhibiendo la transmisión medular o directamente a nivel cerebral.

CLASIFICACIÓN

Una clasificación muy aceptada en la actualidad es atendiendo a su mecanismo de acción, por lo que debemos hablar de dos grupos de AINE: a) inhibidores de la COX-1/COX-2, y b) inhibidores selectivos de la COX-2, si bien dentro del primer grupo pueden agruparse según estructuras químicas similares o grado de inhibición de ambas isoformas de COX.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Acción analgésica La actividad analgésica de los AINE es de intensidad moderada respecto a los opiáceos, y existe escasa relación entre la dosis y el incremento de la potencia analgésica. Esta acción está justificada por la inhibición de prostaglandinas periféricas que estimulan las terminaciones nerviosas nociceptivas, aunque también se apunta hacia una acción central al deprimir la excitación neuronal en el núcleo ventral del tálamo. Sin embargo, no todos exhiben la misma potencia analgésica, siendo más potentes el ketorolaco y el metamizol (algunos sugieren que a dosis máximas son comparables a las dosis bajas de opiáceos como tramadol, pentazocina, meperidina y morfina), seguidos del ácido acetilsalicílico (AAS) y sus derivados y demás AINE, para finalizar con el paracetamol (débil inhibidor de la COX-1/COX-2). Algunos autores señalan que el ibuprofeno, flurbiprofeno, fenbufeno, etodolaco y diclofenaco tienen mayor eficacia analgésica que el AAS (650 mg por vía oral).

Del mismo modo, hay que indicar que en algunos AINE predomina la acción analgésica frente a la antiinflamatoria, como ocurre con el ketorolaco, el diflunisal, la clonixina y la isonixina, y en otros, junto a la acción antitérmica, es su única indicación, ya que no poseen acción antiinflamatoria, como ocurre con el paracetamol, el ácido mefenámico y la propifenazona.

Acción antitérmica

La acción antitérmica sólo se manifiesta cuando la temperatura está elevada y es consecuencia del bloqueo de prostaglandinas (PG), concretamente la PG-E2, que actúa sobre el centro termorregulador del hipotálamo reduciendo la fiebre y favoreciendo los mecanismos de vasodilatación cutánea y sudoración. Al igual que ocurre con la actividad analgésica, no todos exhiben actividad antitérmica en la misma proporción, y los más potentes son el metamizol, el AAS y la propifenazona, así como los inhibidores selectivos de la COX-2, seguidos de paracetamol, ácido mefenámico, ibuprofeno y naproxeno; de moderada acción antitérmica, indometacina, fenilbutazona, sulindaco, piroxicam,

meloxicam, tenoxicam, flurbiprofeno, y de escasa, diflunisal y ketorolaco. Parece que la fiebre está relacionada con la inducción de la COX-2 a nivel cerebral, por ello la inhibición de esta enzima exhibe acción antipirética.

Acción antiinflamatoria

La actividad antiinflamatoria de cada AINE depende de su espectro de acción, es decir, de su actividad anti-COX y acción amortiguadora de las respuestas celulares que se generan como consecuencia de una acción lesiva. Son potentes antiinflamatorios la indometacina, la fenilbutazona, el naproxeno y el AAS (a dosis de 1-2 g/4-8 h), moderada actividad los demás grupos y escasa o nula acción antiinflamatoria: ácido mefenámico, paracetamol, metamizol, ketorolaco, propifenazona, azapropazona, clonixina e isonixina.

Acción antiagregante plaquetaria

Inhiben la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos por inhibición de la COX, siendo el AAS un inhibidor irreversible (el efecto se prolonga incluso entre 12 y 17 días) y los demás reversibles (la inhibición sólo se manifiesta mientras el fármaco esté circulante en sangre). Sin embargo, los efectos del AAS como antiagregante plaquetario se han observado con dosis bajas de éste (325 mg/día), y otros tienen escasos o nulos efectos sobre la agregación plaquetaria dependiendo del grado de selectividad sobre la COX-1 y COX-2, como ocurre con paracetamol (se cree también que en su nula acción antiagregante plaquetaria está implicada otra isoforma, la llamada COX-3), ácido mefenámico, ketorolaco, metamizol, ibuprofeno, nabumetona, nimesulida, celecoxib y rofecoxib. Por su acción antiagregante plaquetaria resultan útiles en procesos trombóticos, enfermedades coronarias y cerebrovasculares.

Acción uricosúrica

Resulta de inhibir el transporte del ácido úrico a nivel renal; sin embargo, los AINE son, en general, útiles a dosis altas en la crisis gotosa por su acción analgésica y antiinflamatoria

2.2 Opioides

Los opioides constituyen un grupo de fármacos, conocidos anteriormente como narcóticos, que incluye sustancias naturales denominadas opiáceos, entre las que se encuentran la morfina y la codeína, así como fármacos sintéticos y semisintéticos cuyas acciones son básicamente similares a las de la morfina, el más representativo de este

grupo. Atendiendo a la clasificación de la escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud para el tratamiento del dolor de origen neoplásico, los opioides se clasifican en:

Opioides menores

Para dolor de intensidad moderada: codeína, dihidrocodeína, dextropropoxifeno y tramadol.

Opioides mayores

Para el dolor intenso: buprenorfina, fentanilo, metadona, morfina, pentazocina y petidina.

Morfina.

Mecanismo de acción La morfina y los demás opioides ejercen sus efectos al unirse a receptores específicos localizados en las membranas celulares de distintos órganos y tejidos. Los ligandos naturales de estos receptores opiáceos son sustancias presentes de modo fisiológico en el organismo, y que se denominan opioides endógenos (encefalinas, endorfinas y dinorfinas). Estas sustancias tienen como una de sus principales funciones la modulación de la percepción dolorosa.

Las acciones analgésicas de la morfina se deben a la unión con receptores opiáceos localizados en el SNC, aunque también es posible obtener un efecto analgésico por actividad sobre receptores en nervios periféricos.

En las astas dorsales de la médula espinal se expresa una abundante concentración de receptores opioides. La unión de la morfina a estos receptores reduce la transmisión de la información dolorosa hacia estructuras superiores del SNC.

A nivel supraespinal, en el tronco cerebral, la morfina produce una activación de vías nerviosas descendentes de carácter inhibitorio, que parten de áreas ricas en receptores opioides, como la sustancia gris periacueductal, lo que reduce también la transmisión ascendente de la información dolorosa que llega hasta las astas dorsales de la médula espinal.

Cuidados especiales para enfermería

La administración debe hacerse con estrecha vigilancia. Se dispondrá de equipamiento para lavado gástrico, reanimación cardiopulmonar, y del antagonista naloxona para contrarrestar una hipotética sobredosis.

La administración parenteral produce mejor analgesia que la oral. La administración intravenosa debe realizarse de un modo lento, preferentemente en solución. La administración intravenosa rápida aumenta la incidencia de efectos adversos. La administración intramuscular o subcutánea induce irritación local e induración, por lo que se debe establecer una rotación de los puntos de inyección.

La administración intermitente del fármaco, en cualquiera de sus modalidades, debe realizarse a horas fijas, evitando pautas «a demanda» o «si hay dolor».

La aparición de dolor antes de la siguiente dosis, fenómeno conocido como dolor irruptivo, que puede ser espontáneo, incidental (desencadenado por una actividad) o expresarse al final del período entre dosis, debe registrarse siempre, y tratarse siguiendo pautas previamente establecidas.

La duración de la depresión respiratoria puede ser superior a la del efecto analgésico. En pacientes sometidos a tratamiento prolongado se debe evaluar la frecuencia respiratoria antes de cada administración, y vigilar signos como bradipnea o agitación, esta última como indicador de hipoxemia.

La hipotensión ortostática es relativamente frecuente en el paciente ambulatorio: mantener al paciente sentado o acostado si expresa mareo o debilidad y educarle para prevenir estos episodios.

Si el paciente refiere malestar epigástrico con la toma del medicamento, éste puede administrarse con alimentos, asumiendo que tanto la absorción como el inicio del efecto analgésico se retrasan.

Los pacientes que reciben morfina en el postoperatorio deben seguir actividades para prevenir atelectasias y otras complicaciones respiratorias, forzando la tos, respirando profundamente y realizando cambios posturales.

Debe prevenirse el estreñimiento, frente al cual prácticamente no se desarrolla tolerancia, mediante las apropiadas medidas dietéticas o con la administración de laxantes.

Explicar al paciente ambulatorio y a sus familiares los efectos adversos habituales, la importancia de mantener las dosis e intervalos prefijados, y la necesidad de comunicar la aparición de efectos adversos o de una disminución del efecto del medicamento. Debe

instruirse al paciente ambulatorio del riesgo que supone la disminución de la rapidez mental inducida por el fármaco frente a situaciones como la conducción de automóviles u otras actividades, y la posibilidad de interacciones con el alcohol y otros fármacos.

Explora las barreras que dificultan el control del dolor: en el propio paciente y en la familia.

Otros opioides

Codeína

Es un agonista opiáceo de 10 a 15 veces menos potente que la morfina, se usa en dolor de ligera a moderada intensidad. Las dosis son de 30 a 45 mg cada 4-6 h, por vía oral. Igualmente puede emplearse por vía rectal. También es útil como antitusígeno y antidiarreico.

Dihidrocodeína

Su presentación para liberación retardada puede administrarse en dosis de 60 mg cada 12 h. Posee efectos similares a los de la codeína.

Dextropropoxifeno

Es un opioide débil, y su uso prolongado puede provocar dependencia física. Su empleo se debe realizar con precaución, o la interacción con alcohol puede inducir depresión respiratoria.

Tramadol

Sin relación química con los opioides, pero puede unirse a los receptores μ opiáceos, actuando como agonista puro. También tiene efectos analgésicos a través de otros mecanismos. Presenta buena absorción oral. Se dispone de presentaciones en gotas, solución, cápsulas y comprimidos.

Su semivida es de 6 h, pero se dispone de presentaciones de liberación prolongada, que permiten dosificación cada 12 h. El efecto depresor de la respiración es menor que con otros agonistas puros. Además, induce tolerancia de modo menos intenso y desarrollo más lento. Como efectos adversos puede causar mareo, cefalea, somnolencia y convulsiones.

Petidina (meperidina)

Su potencia es similar a la de la morfina. No debe administrarse por vía intravenosa debido al riesgo de grave hipotensión.

No provoca miosis, por su efecto anticolinérgico. Puede provocar midriasis y tiene un riesgo elevado de toxicidad en pacientes con insuficiencia hepática y está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, donde se acumula el metabolito normeperidina, que tiene importantes acciones convulsivantes.

Como efectos secundarios más comunes: vértigo, náuseas, vómitos e hipotensión. Se utiliza preferentemente en analgesia obstétrica debido a su escaso paso placentario, y también en el dolor agudo intenso. No es adecuada para uso crónico debido al desarrollo rápido de tolerancia y adicción.

Buprenorfina

Se clasifica como agonista parcial. Interacciona con receptores opioides de tipo μ , pero con menor eficacia en la obtención de analgesia que la morfina. Actúa como analgésico cuando se administra solo, pero antagoniza el efecto de un agonista puro si se administran ambos, ya que su afinidad por el receptor opiáceo es mayor. Provoca un moderado síndrome de abstinencia en pacientes que previamente han recibido tratamiento con opioides o en consumidores de estas sustancias. Presenta un techo analgésico: a partir de un nivel de dosis, nuevos incrementos de ésta no aumentan la analgesia. La depresión respiratoria inducida por buprenorfina presenta un «efecto techo», pero no responde completamente a la naloxona debido a la alta afinidad por el receptor μ de este opioide.

La presentación en comprimidos es sólo para vía sublingual, y no se dispone de preparados para ser ingeridos. Si se ingiere se metaboliza de modo tan completo que no tiene efecto analgésico.

Existe una presentación para administración transdérmica, como parches. Se dispone de presentaciones que liberan 35, 52,5 y 70 $\mu\text{g/h}$, lo que permite individualizar las dosis. Los parches disponen de una matriz de polímero que contiene la buprenorfina, lo que evita sobredosificaciones accidentales por deterioro del parche. Su aplicación sobre la piel requiere considerar los mismos factores que se citan en los parches de fentanilo, para evitar una absorción irregular. El efecto analgésico comienza a ser clínicamente evidente entre 11 y 21 h tras la primera aplicación. Para mantener la analgesia, el parche debe ser sustituido cada 72 h. Tras la retirada del tratamiento, el efecto persiste unas 24 h.

Se fija en alta proporción a las proteínas plasmáticas, pudiendo desplazar a fármacos como los anticoagulantes orales y antidiabéticos orales, produciendo una interacción con potenciación del efecto opioide.

La administración crónica puede producir tolerancia, pero la intensidad de la dependencia física es menor que con otros fármacos. No provoca efectos psicotomiméticos, sus efectos cardiovasculares son mínimos, y no provoca estreñimiento, pero puede provocar náuseas de gran intensidad.

Pentazocina

Es un agonista-antagonista opioide, actúa como analgésico cuando se administra en solitario, por acción sobre el receptor κ . Puede provocar un síndrome de abstinencia en pacientes previamente tratados con opioides, debido a que antagoniza el efecto de otro agonista sobre el receptor μ si se administran conjuntamente.

Tiene menor potencia analgésica que la morfina (2 a 3 veces menos potente), y tiene umbral analgésico (por encima de una determinada dosis el efecto analgésico no aumenta).

Puede incrementar la presión arterial y la frecuencia cardíaca, por lo que no se aconseja su uso en presencia de hipertensión arterial o cardiopatía isquémica. Como efectos adversos especiales destacan agitación y cuadros psicotomiméticos a dosis altas.

Metadona

Con potencia analgésica y acciones muy similares a las de la morfina. Produce dependencia, pero se utiliza en programas de control de la adicción a opiáceos, por su acción prolongada y su mayor facilidad para realizar una posterior reducción programada de dosis. Tiene una prolongada semivida, de mayor duración que el efecto analgésico, con tendencia a la acumulación en dosis repetidas, en especial en pacientes ancianos.

Diamorfina (heroína)

De dos a diez veces más potente que la morfina, con menos capacidad inductora del vómito y de hipotensión. No se utiliza con fines terapéuticos.

Fentanilo

Se emplea frecuentemente, por vía intravenosa, en los períodos preoperatorio e intraoperatorio. Se aplica en asociación con anestésicos inhalados, para inhibir la excitabilidad refleja y las reacciones neurovegetativas inducidas por el dolor.

Su presentación en parches de tipo reservorio para administración transdérmica es útil en el paciente con dolor continuo, y relativamente constante. Suele tratarse de pacientes con dolor de origen neoplásico, con imposibilidad o contraindicación para el uso de la vía oral. En estas circunstancias, es una alternativa al uso de la vía parenteral. Debe tenerse en cuenta que existe una variabilidad en la cantidad de fármaco liberada desde el parche, dependiendo del estado de la piel (hidratación, irritación, presencia de vello, limpieza, temperatura) y de la zona corporal donde se aplica. Después de 24-72 h de la primera aplicación alcanza concentraciones plasmáticas estables, por lo que puede requerirse el empleo de opioides de acción corta para obtener analgesia en ese intervalo.

Se dispone de presentaciones que liberan 25, 50, 75 y 100 $\mu\text{g}/\text{h}$. Los parches deben sustituirse a las 72 h. El efecto persiste durante horas tras la retirada del parche, y se estima que la disminución de la concentración plasmática es del 50% alrededor de 17 h después de su retirada. Se dispone de una presentación para vía transmucosa oral, en forma sólida. Se administra por contacto con las mucosas bucales, desplazando de forma intraoral el aplicador durante unos 15 min. Existen presentaciones de 200, 400, 600, 1.200 y 1.600 μg . Un 25% del principio activo se absorbe rápidamente por la mucosa oral. Este porcentaje es el responsable de la rápida actividad analgésica, que es ya patente entre 5 y 15 min después de la aplicación. El 75% restante es deglutido, y un 50% es degradado por un efecto de primer paso hepático. El 25% restante se absorbe lentamente por vía gastrointestinal. La duración del efecto es corta. Las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen a los 40-60 min. Sus propiedades farmacocinéticas le hacen un fármaco útil en el tratamiento del dolor episódico o irruptivo. Factores como la deshidratación de la boca, la deglución excesiva de saliva o el consumo de líquidos con bajo pH antes del uso de esta presentación de fentanilo, reducen la eficacia.

2.3 Anestésicos Locales

Se conoce como anestesia local a aquella que produce una pérdida de sensibilidad de una parte del cuerpo, sin llegar a perder la conciencia o producirse trastorno del control

central de las funciones vitales. Este tipo de anestesia evita las perturbaciones fisiológicas de la anestesia general y puede modificar de forma beneficiosa las reacciones neurofisiológicas al dolor y al estrés.

En la anestesia local se utilizan los anestésicos locales que previenen o alivian el dolor al interrumpir la conducción nerviosa. Sus principales ventajas son que su acción es reversible y su administración va seguida de una recuperación completa de la función del nervio, sin presentar secuelas en las fibras o en las células nerviosas.

Clasificación.

Atendiendo a su estructura química se clasifican en dos grupos: a) anestésicos con enlace éster (cocaína, benzocaína, procaína, tetracaína y clorprocaína), y b) anestésicos con enlace amida (lidocaína, mepivacaína, bupivacaína, etidocaína, prilocaína, dibucaína, ropivacaína y articaína).

Asociación a vasoconstrictores y bicarbonato 1 molar.

La asociación de vasoconstrictores, generalmente adrenalina (5 µg/ml de solución), se realiza con el fin de disminuir la velocidad de absorción vascular, mejorando la profundidad y duración de la anestesia, disminuyendo el riesgo de hemorragia y disminuyendo la toxicidad sistémica del anestésico. Como inconvenientes de esta asociación tenemos la disminución del pH de la solución anestésica, peligro de necrosis por vasoespasmo, crisis hipertensiva, arritmia e infarto en pacientes con enfermedades coronarias (contraindicado en pacientes con antecedentes de hipertensión arterial y enfermedades coronarias), y retraso en la cicatrización de las heridas. No se recomienda su administración en gestantes, así como en partes acras, dedos, manos, pies, oído externo, pene y piel con afecciones cutáneas (riesgo de necrosis y gangrena).

Cuidados de enfermería.

Independientemente de la anestesia utilizada, siempre se debe tener en cuenta y advertir al paciente de la posible aparición de efectos tóxicos de los anestésicos empleados, así como tener preparadas las medidas y materiales necesarios para actuar rápidamente si éstos se producen.

En el caso de anestesia tópica, la aplicación del anestésico nunca se hará en una zona de piel con abrasiones, por riesgo de intoxicación general; en la anestesia bucofaríngea, se debe aconsejar al paciente no comer mientras persista la anestesia, debido al riesgo de

aspiración o de morderse la lengua; en la anestesia espinal o epidural se deben controlar los signos vitales y el estado de conciencia del paciente por el riesgo de que aparezcan hipotensión, náuseas, sensación de mareo, depresión respiratoria y/o circulatoria; también se debe advertir al paciente de que no tendrá sensibilidad en la zona anestesiada hasta pasadas 1-2 h. Debe mantenerse al paciente en decúbito supino y en reposo, vigilando la zona de punción por si hay pérdida de líquido, ya que de esta forma se puede prevenir la aparición de cefaleas. Instaremos al paciente a que beba mucha agua (si el tipo de intervención lo permite) para hidratarle bien, y de esta forma hacer una reposición adecuada del posible líquido espinal perdido. Por último, vigilemos la realización de la primera micción, que se procurará que sea en las primeras horas postintervención, para así evitar la formación de globo vesical que se puede producir por la retención urinaria provocada por este tipo de anestésicos

2.3.1 Clasificación de los anestésicos

Anestesia tópica.

Anestesia superficial que no se extiende a los tejidos subcutáneos y tiene su efecto máximo después de la aplicación. Se puede lograr mediante aplicación directa de soluciones acuosas de sales de anestésicos locales o de suspensiones de anestésicos locales poco solubles. Es la anestesia empleada en nariz, boca, garganta, árbol traqueobronquial, esófago, vías genitourinarias, córneas y conjuntiva del ojo y piel. Los fármacos más utilizados son: dibucaína, para aplicación en piel y mucosas (crema y pomada); clorhidrato de diclonina, para la anestesia tópica durante la endoscopia, dolor de la mucosa bucal consecutivo a radioterapia o quimioterapia, así como para procesos anogenitales (solución al 0,5-1,0%); el clorhidrato de pramoxina produce anestesia superficial satisfactoria, y se tolera bien en piel y mucosas; la proparacaína, la tetracaína y el benoxionato, para uso oftalmológico (estos anestésicos se instilan mediante una sola gota a la vez, y si la anestesia es incompleta se aplican gotas sucesivas hasta conseguir los resultados esperados); tetracaína (2%), lidocaína (2-10%) y cocaína (1-4%), para la anestesia de nariz, boca, garganta, árbol traqueobronquial, esófago y vías genitourinarias; la crema EMLA (mezcla eutéctica de anestésicos locales) (del inglés, autectic mixture of local anesthetics) es una mezcla de lidocaína al 2,5% y de prilocaína al 2,5%, que se utiliza como anestésico tópico de la piel para la realización de venopunciones agresivas (canalización arterial), realización de tratamientos dermatológicos (tratamiento con

corticoides para la alopecia, aplicación del láser), realización de la circuncisión; cloro-etilo en tratamiento previo a intervenciones quirúrgicas menores y en medicina deportiva (1-2 aplicaciones en la zona afectada con efecto anestésico a los 20 s); benzocaína para anestesia dental (1-2 aplicaciones).

Anestesia por infiltración.

Es la inyección directa de un anestésico local en los tejidos sin considerar la trayectoria de los nervios cutáneos. Puede ser superficial (sólo piel) o abarcar tejidos más profundos. Presenta como ventaja que se consigue una anestesia satisfactoria sin alteraciones de las funciones corporales normales, y como desventaja, que se requiere la administración de dosis relativamente altas de anestésico local para anestesiar zonas pequeñas. Los fármacos más utilizados son: articaína 4% (en anestesia local dental), lidocaína, procaína y bupivacaína, con o sin vasoconstrictores.

Bloqueo de campo.

Se realiza mediante inyección subcutánea, de manera que se anestesia la región distal a la zona de inyección. Es de utilidad en la superficie palmar del antebrazo, cuero cabelludo, extremidades inferiores y pared abdominal. Presenta como ventajas que se aplica una pequeña cantidad de fármaco para anestesiar una zona amplia, y los fármacos más utilizados son lidocaína, procaína y bupivacaína.

Bloqueo nervioso periférico.

Es la inyección próxima a un nervio o plexos nerviosos individuales o sobre ellos, iniciándose el área de bloqueo sensitivo en un sitio a varios centímetros en sentido distal a la zona de inyección (nunca se inyectan en el nervio, ya que es muy doloroso y se puede producir lesión del mismo). La duración de la anestesia depende de las características del anestésico local y de la presencia o ausencia de vasoconstrictor. Los fármacos más utilizados son procaína, lidocaína y mepivacaína, de acción media, y bupivacaína, etidocaína, ropivacaína y tetracaína, de acción prolongada. La elección del fármaco dependerá de los nervios, tipos de fibras que se quiera bloquear, duración de la anestesia, tamaño y estado de salud del paciente.

Anestesia regional intravenosa.

Consiste en la utilización de los vasos sanguíneos para hacer llegar el anestésico local a los troncos y terminaciones nerviosas. Implica la administración de un anestésico en un miembro cuya vascularización está ocluida mediante un torniquete. Presenta como ventaja

que es una técnica muy simple, y como desventaja limitación en las zonas de aplicación y la recuperación rápida de la sensación dolorosa. Los fármacos más utilizados son: lidocaína (fármaco de elección), prilocaína, mepivacaína, clorprocaína, procaína, bupivacaína y etidocaína.

Anestesia espinal.

Es la inyección en el líquido cefalorraquídeo del espacio subaracnoideo lumbar. Los fármacos más utilizados son lidocaína (procedimientos breves), tetracaína y bupivacaína (procedimientos prolongados), y presentan como complicaciones la introducción de sustancias extrañas en el espacio subaracnoideo, infección, hematoma, traumatismo mecánico directo, bloqueo irreversible (a concentraciones altas de anestésico), frecuente retención urinaria postoperatoria y cefaleas (se cree que es debido al goteo de líquido espinal por la zona de punción).

Anestesia epidural.

Es la inyección en el espacio epidural. Se puede efectuar en el hiato sacro, la región lumbar, torácica o cervical de la columna, permitiendo la infusión continua o administración repetida del anestésico. Los fármacos más usados son: bupivacaína (0,5-0,7% cuando se requiere un bloqueo quirúrgico de larga duración), etidocaína (1,0- 1,5% con relajación muscular bastante satisfactoria), lidocaína, clorprocaína (2-3%) y ropivacaína (en la actualidad está siendo estudiada para este tipo de anestesia). Como complicaciones presentan frecuente retención urinaria postoperatoria, hipotensión y riesgo de producir depresión en el feto cuando se emplea para reducir el dolor durante el parto, ya que los anestésicos atraviesan la placenta.

Cuidados de enfermería.

Independientemente de la anestesia utilizada, siempre se debe tener en cuenta y advertir al paciente de la posible aparición de efectos tóxicos de los anestésicos empleados, así como tener preparadas las medidas y materiales necesarios para actuar rápidamente si éstos se producen.

En el caso de anestesia tópica, la aplicación del anestésico nunca se hará en una zona de piel con abrasiones, por riesgo de intoxicación general; en la anestesia bucofaríngea, se debe aconsejar al paciente no comer mientras persista la anestesia, debido al riesgo de aspiración o de morderse la lengua; en la anestesia espinal o epidural se deben controlar

los signos vitales y el estado de conciencia del paciente por el riesgo de que aparezcan hipotensión, náuseas, sensación de mareo, depresión respiratoria y/o circulatoria; también se debe advertir al paciente de que no tendrá sensibilidad en la zona anestesiada hasta pasadas 1-2 h. Debe mantenerse al paciente en decúbito supino y en reposo, vigilando la zona de punción por si hay pérdida de líquido, ya que de esta forma se puede prevenir la aparición de cefaleas. Instaremos al paciente a que beba mucha agua (si el tipo de intervención lo permite) para hidratarle bien, y de esta forma hacer una reposición adecuada del posible líquido espinal perdido. Por último, vigilaremos la realización de la primera micción, que se procurará que sea en las primeras horas postintervención, para así evitar la formación de globo vesical que se puede producir por la retención urinaria provocada por este tipo de anestésicos.

2.4 Esteroides

Glucocorticoides

Son fármacos que reducen la inflamación tisular, tanto en las vías respiratorias como en el propio parénquima pulmonar, dependiendo de la vía usada. Su administración tópica tiene efecto biológico preferentemente en el árbol bronquial, mientras que la sistémica se extiende, además, en el resto del parénquima pulmonar. La vía inhalada se usa en el tratamiento del asma bronquial y con un efecto menos evidente y demostrado, en la EPOC.

Mecanismo de acción

No se conoce completamente, si bien lo hacen en diferentes etapas de la respuesta inflamatoria pulmonar. A diferencia de los β_2 -agonistas, los corticoides no inhiben la liberación de mediadores de los mastocitos, pero sí la liberación de mediadores inflamatorios de macrófagos, polinucleares neutrófilos y eosinófilos. Esto explicaría por qué los corticoides no bloquean la respuesta celular inmediata a alérgenos.

La reducción de la hiperreactividad bronquial es gradual, igual que la respuesta celular tardía, pudiendo tardar varias semanas en completar su efecto biológico.

Los esteroides inhalados son más efectivos que por vía oral para disminuir la hiperreactividad bronquial, lo que sugiere una acción directa sobre el componente inflamatorio de las vías respiratorias. La administración inhalatoria crónica también

disminuye la respuesta inmediata a los alérgenos y previene el asma inducida por ejercicio. Estos efectos podrían deberse a una disminución del número de mastocitos en las vías respiratorias, por una reducción de la interleucina 3 (IL-3), así como de otras citocinas liberadas durante el proceso inflamatorio en el asma. Asimismo, su administración disminuye todo el componente inflamatorio celular bronquial, incluidos los neutrófilos y eosinófilos.

Se ha comprobado que los esteroides reducen el aumento brusco de permeabilidad vascular, causada por determinados mediadores de la inflamación, especialmente leucotrienos y prostaglandinas liberadas en las vías respiratorias durante el proceso inflamatorio. Los esteroides también inhiben el efecto quimiotáctico de acumulación de células inflamatorias en el pulmón, después de la exposición a alérgenos. Administrados por vía sistémica reducen la eosinofilia en sangre periférica.

Otro efecto conocido es que inducen la síntesis de una proteína, la lipocortina, que inhibe la síntesis de fosfolipasa A2, reduciendo la producción de prostaglandinas y leucotrienos, que son importantes mediadores de la inflamación. Los corticoides pueden prevenir el desarrollo de tolerancia a los agonistas β 2-adrenérgicos en tratamientos crónicos.

Farmacocinética

Los esteroides inhalados prácticamente no presentan biodisponibilidad sistémica y si lo hacen es en escasa cuantía. Los más empleados por esta vía son: el acetónido de triamcinolona (no comercializado en España), el dipropionato de beclometasona, la budesonida y el propionato de fluticasona. La fluticasona es el que tiene una menor biodisponibilidad sistémica (menor de un 1 %) y, por tanto, una menor incidencia de efectos sistémicos. Existen diversos factores que influirán en la distribución y el depósito de los medicamentos administrados por vía inhalatoria, como: a) la formulación farmacéutica del producto, fundamentalmente las propiedades físico-químicas de los principios activos; b) el tamaño y la forma de las partículas; c) el tipo de dispositivo utilizado; d) el estado anatomofisiológico del aparato respiratorio, y d) la técnica de administración.

La utilización de la vía inhalada requiere un correcto adiestramiento, escoger el sistema de inhalación que mejor convenga a cada paciente y realizar comprobaciones periódicas de la

técnica de inhalación. La acción sobre las vías respiratorias no es inmediata, ya que el efecto empieza a aparecer a las 1-2 semanas llegando al máximo en 4-6 semanas.

Efectos adversos

Son escasos en la corticoterapia inhalatoria. Por lo general, ocurren con las dosis altas y por efecto inmunosupresor e irritante local. Así, por ejemplo, puede aparecer candidiasis orofaríngea, disfonía y muy ocasionalmente infecciones graves por otros agentes infecciosos. En niños, las dosis altas (superiores a 400 µg/día) pueden producir supresión suprarrenal.

2.5 Benzodiacepinas

Mecanismo de acción.

Incrementan los efectos inhibidores del GABA, ya que facilitan su unión con los receptores GABAA, los cuales están asociados a canales de cloro. Las benzodiacepinas se unen a un receptor específico benzodiacepínico localizado en el complejo macromolecular formado por el receptor GABAA y el canal de cloro, produciéndose una modulación alostérica que facilita la interacción del GABA con su lugar específico de unión, aumentando la frecuencia de apertura de los canales de cloro activados por éste. A este receptor no sólo se fijan las benzodiacepinas clásicas, sino también otras moléculas no benzodiacepínicas que actúan como agonistas (como zopiclona o zolpidem) o antagonistas (como el flumazenilo). Además, en este complejo existen otros sitios de unión para barbitúricos, picrotoxina, anestésicos generales y esteroides, que también modifican de forma facilitadora o inhibidora la apertura del canal en respuesta al GABA.

Acciones farmacológicas.

Tienen una acción ansiolítica, anticonvulsivante, miorelajante central y una acción sedante e hipnótica. Todas las benzodiacepinas tienen las mismas acciones farmacológicas, y las características farmacocinéticas (condicionan la distribución y duración del efecto del fármaco) son las que determinan que tengan distintas aplicaciones terapéuticas.

Farmacocinética.

Se absorben bien por vía oral, y la máxima absorción se produce entre los 30 y 180 min (algunas lo hacen más rápidamente que otras, dependiendo del grado de liposolubilidad). Por vía intramuscular, la mayoría presenta una absorción lenta y errática (especialmente el diazepam y clordiazepóxido), produciendo concentraciones plasmáticas insuficientes e

irritación local por cristalización del compuesto en el lugar de la inyección. La vía intravenosa se utiliza en emergencias, habitualmente anticonvulsivas. Otra vía alternativa es la rectal, sobre todo en niños, por la que soluciones de diazepam se absorben rápidamente.

Las benzodiazepinas son en general muy liposolubles, lo que hace que muchas de ellas se acumulen de forma gradual en la grasa corporal, y su distribución es amplia, atravesando fácilmente la placenta y la barrera hematoencefálica. Se unen en proporción elevada a las proteínas plasmáticas (> 90%) y tienen un elevado volumen de distribución, lo que hace que su desplazamiento no suela ser de trascendencia clínica, salvo en situaciones especiales como quemados o pacientes con insuficiencia renal. La mayoría experimenta una biotransformación en el hígado, que en algunos casos produce metabolitos activos (con semividas de eliminación superiores a las del fármaco original) y se excretan por la orina en forma de conjugados glucurónidos. La conversión metabólica del fármaco en metabolitos activos debe tenerse en cuenta, ya que dosis diarias repetidas, suministradas durante más de 1 o 2 semanas, pueden producir la acumulación de los metabolitos activos del fármaco con la consiguiente aparición de efectos colaterales no deseados (como sedación excesiva). La duración de su acción vendrá determinada en cierto modo por las diferentes semividas plasmáticas, pudiéndose distinguir entre benzodiazepinas de acción larga o corta según que la semivida de eliminación eficaz (entendiéndose como tal la que presenta el preparado original y los metabolitos activos de éste) sea superior o inferior a las 12 h (tabla 18-1).

Efectos adversos.

Los más frecuentes son: somnolencia, sedación, desorientación, ataxia, incapacidad para coordinar movimientos finos o responder rápidamente a estímulo (deben tomarse precauciones en los casos de conducción de vehículos o manejo de maquinaria). Algunos pacientes pueden presentar, paradójicamente, un aumento de la agresividad, irritabilidad y ansiedad, incluso con dosis moderadas, lo cual puede ser una manifestación del síndrome de abstinencia (v. más adelante) y es más agudo en las benzodiazepinas de acción corta, cuyo efecto desaparece más rápidamente. Además, las benzodiazepinas pueden producir amnesia anterógrada (olvido de acontecimientos próximos), por interferir con el proceso de consolidación y almacenamiento de la memoria.

Otros efectos adversos son: debilidad, cefalalgia, visión borrosa, vértigos, náuseas, vómitos, malestar epigástrico y diarrea. Puede haber reacciones alérgicas, hepatotóxicas y hematológicas, pero la incidencia es baja. Como sus efectos cardiovasculares son leves, se emplean mucho en pacientes con alteraciones cardíacas, en quienes se ha observado que dosis terapéuticas producen en algunos casos hipotensión o reducción del gasto cardíaco. Además, pueden deprimir el centro respiratorio cuando se administran dosis elevadas o existe una enfermedad respiratoria previa o miastenia (están contraindicadas en estas circunstancias).

Por otro lado, cuando se administran las benzodiazepinas durante un tiempo prolongado (más de 6 meses) pueden aparecer con dosis terapéuticas usuales tolerancia y dependencia psicológica y física, la cual se manifiesta en forma de síndrome de abstinencia que aparece tras la supresión del fármaco (ansiedad e insomnio de rebote, irritabilidad, mareos, pérdida de apetito, alteraciones sensoriales, acompañado en ocasiones de temblor, rigidez muscular e incluso crisis convulsivas y psicosis). Este síndrome es tanto más intenso cuanto mayor hayan sido la dosis y el tiempo de administración (pueden aparecer síntomas de abstinencia con dosis 2-5 veces las usuales a las 2-3 semanas de tratamiento continuado o con dosis terapéuticas usuales tras 6-8 meses de tratamiento). Este síndrome es más probable, intenso y breve al interrumpir el tratamiento con una benzodiazepina de acción corta (debido al descenso brusco de las concentraciones en sangre), es menos pronunciado y dura varios días con las de acción larga (la lentitud de eliminación compensa la supresión brusca del tratamiento). No obstante, las benzodiazepinas de acción larga presentan mayores problemas de acumulación con la administración repetida (aparición de sedación excesiva, tendencia a los accidentes), por lo que la selección de un tipo u otro debe basarse en una evaluación de qué tipo de riesgos (sedación o sintomatología de retirada) son más probables o menos perjudiciales en cada caso concreto.

Para minimizar los cuadros de abstinencia se recomienda utilizar las benzodiazepinas sólo cuando sea necesario, a la dosis mínima efectiva y en tratamientos de corta duración (preferiblemente inferiores a 1 mes y nunca más de 4-6 meses). Además, no se debe interrumpir bruscamente la medicación, sino reducir la dosis de forma gradual a lo largo de 4-8 semanas (reducir la dosis a la mitad, mantenerla durante un período equivalente a 5 veces la semivida de eliminación y suspender definitivamente).

Los ancianos son más propensos a experimentar los efectos secundarios de las benzodiazepinas, y en ellos son más frecuentes las reacciones paradójicas de insomnio y agitación, así como el riesgo de caídas y fracturas (debido a sedación excesiva). Estos pacientes tienen una mayor sensibilidad a la acción farmacológica (experimentan a dosis más bajas tanto los efectos beneficiosos como los perjudiciales) y deficiencias en la biotransformación hepática que provocan acumulación del fármaco (la semivida de eliminación de ciertas benzodiazepinas puede llegar a duplicarse). Por ello en pacientes geriátricos se deben seleccionar benzodiazepinas no metabolizables en el hígado y con una semivida de eliminación corta o intermedia y es recomendable ajustar progresivamente la dosis (por regla general debe ser la mitad que la de los adultos jóvenes).

La intoxicación aguda de benzodiazepinas produce depresión del sistema nervioso central que puede llegar al coma, pero muy rara vez se produce la muerte en adultos sanos, a no ser que se hayan ingerido simultáneamente otros depresores centrales (alcohol, anestésicos, opiáceos), ya que puede producirse una depresión respiratoria intensa que incluso puede llegar a ser mortal. En estos casos puede ser útil la administración intravenosa de flumazenilo (antagonista específico de las benzodiazepinas) con efecto rápido pero corto, ya que tiene una semivida de eliminación (1 h) inferior a la de las benzodiazepinas, por lo que para evitar recaídas (después de la recuperación inicial) se debe repetir la dosis durante todo el período de permanencia en plasma de dosis tóxicas de benzodiazepinas. No obstante, la mayoría de los cuadros de intoxicación aguda revierten en 24 h sin más medidas que las habituales de mantenimiento de constantes biológicas, lo que constituye una ventaja importante dado que estos fármacos se utilizan a menudo en intentos de suicidio.

UNIDAD III

ANTIHIPERTENSIVOS Y ANTIBIOTICOS.

3.1 Antihipertensivos

Los antihipertensivos son un grupo de medicamentos utilizados para normalizar una tensión arterial anormalmente alta. Tienen unos mecanismos de acción muy variados. Entre los antihipertensivos encuéntranos los diuréticos, los inhibidores de la enzima de conversión, los antagonistas de la angiotensina II, los inhibidores cálcicos, los vasodilatadores arteriales centrales o periféricos y los betabloqueantes. A veces se puede prescribir una combinación de dos fármacos antihipertensivos. El tratamiento debe ser seguido a largo plazo. Es necesario un seguimiento regular de la presión arterial y del ECG para verificar la eficacia del tratamiento.

Todas las clases de fármacos existentes son apropiadas para el inicio y el mantenimiento del tratamiento antihipertensivo, y hemos pasado del empleo de pautas escalonadas al llamado tratamiento individualizado en el que la elección del fármaco se hace, fundamentalmente, en función de los factores de riesgo cardiovascular o de las enfermedades asociadas a la hipertensión. Cada vez tiene más interés considerar, al elegir un antihipertensivo, no sólo su eficacia, sino las propiedades asociadas que pueden ser útiles para otros cuadros que padezca el paciente. En este sentido, los fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II parecen tener ventajas sobre el resto de los grupos en muchos pacientes hipertensos, si bien los diuréticos, bloqueadores alfa, bloqueadores beta y antagonistas del calcio también tienen su papel en determinados individuos.

En el control tensional hay un aspecto importantísimo, que es el cumplimiento del paciente. Sólo si se sigue de forma adecuada el tratamiento, farmacológico y no farmacológico, será posible alcanzar el objetivo terapéutico. A continuación se describen los principales grupos de fármacos antihipertensivos comercializados hoy día, y finalmente se concluye con una serie de criterios generales de uso para una correcta terapia antihipertensiva.

3.1.1 IECA

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*IECA*:) son una clase de medicamentos que se emplean principalmente en el tratamiento de la hipertensión arterial, de la insuficiencia cardíaca crónica y también de la enfermedad renal crónica y

forman parte de la inhibición de una serie de reacciones que regulan la presión sanguínea: el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Las sustancias inhibidoras ECA se descubrieron por primera vez en venenos de serpientes. Los inhibidores ECA más importantes utilizados para tratamientos son el captopril (Capoten), el enalapril el lisinopril y el ramipril. Por su gran significado terapéutico, se cuentan entre los fármacos más vendidos.

Los inhibidores ECA como el captopril, el enalapril y sus sustancias derivadas tienen una estructura similar a la del péptido BPP_{5a} o péptido potenciador de la bradiquinina, (*BPP*, de las siglas en inglés "bradykinin-potentiating peptide"); aislado del veneno de la serpiente jararaca o víbora lanceolada brasileña (*Bothrops jararaca*). Se ha descubierto que la secuencia tripéptida de triptófano-alanina-prolina formada por tres aminoácidos y que aparece en el BPP_{5a} es uno de los componentes activos en las propiedades de estas moléculas.

Puesto que el cuerpo elimina con mucha rapidez el BPP_{5a} y el tripéptido, se han llevado a cabo numerosas modificaciones en la molécula para prolongar la duración del efecto, entre ellas, se ha cambiado la secuencia del triptófano-alanina-prolina por una secuencia similar pero más estable de fenilalanina-alanina-prolina. La aportación de una estructura análoga al ácido succínico o al ácido glutárico proporcionó más estabilidad y reforzó las propiedades inhibidoras en la enzima de conversión de la angiotensina.

Además, todos los inhibidores ECA empleados salvo el captopril y el lisinopril son profármacos que se activan una vez dentro del organismo. En el caso del enalapril esto se produce por separación del grupo éter mediante las esterasas, gracias a lo cual se obtiene la forma efectiva, el enalaprilato, con un grupo carboxílico libre.

Tipos de IECAS

El fármaco prototipo del grupo de los IECAS es el captopril, un dipéptido que se une al grupo activo de la ECA mediante un grupo sulfidrilo (-SH). Actúa como un inhibidor competitivo de la ECA. El captopril se administra por vía oral, se une en un 30% a proteínas plasmáticas y se elimina por vía renal con una vida media de 6-8 horas. En la hipertensión grave puede administrarse por vía sublingual. Puede presentar efectos adversos de tipo inmunológico, debido a la presencia de un grupo -SH (como alteraciones del gusto, rash, neutropenia) y no debe asociarse a otros fármacos cuyos efectos adversos

se relacionen con el sistema inmune (procainamida, tocinida, hidralazina, probenecid, acebutolol). La mayoría de los derivados introducidos con posterioridad al captopril presentan un grupo carboxilo activo en lugar del grupo sulfidrilo: El dipéptido enalapril se administra como profármaco, y ha de ser transformado a nivel hepático en su metabolito activo, el enalaprilato. Por ello, sus efectos se inician más lentamente que los del captopril, si bien posee mayor potencia y duración de acción que éste. Asimismo, al carecer del grupo -SH del captopril, no presenta efectos adversos de tipo inmunológico. El fosinopril presenta como particularidad un grupo fosfinilo. Se adjunta tabla con los IECAs disponibles:

IECAS	Dosis mínima-máxima (mg/día) (Nº tomas/día)
Benazepril	10-40** (1-2)
Captopril	25*-150* (2-3)
Cilazapril	0,5-5 (1)
Enalapril	5-40** (1-2)
Espirapril	3-6 (1)
Fosinopril	10-40** (1-2)
Imidapril	5-20** (1-2)
Lisinopril	5-40** (1-2)
Perindopril	2-8** (1-2)
Quinapril	5-80** (1-2)
Ramipril	1,25-10** (1-2)
Trandolapril	0,5-4 (1)

(*) Fármacos administrados en varias dosis desde la fase inicial.

(**) Fármacos que habitualmente necesitan dos o más dosis cuando se llega a la dosis

Indicaciones

- Hipertensión arterial. Además de los efectos hemodinámicos, en los últimos años se han realizado varios estudios que sugieren que los IECAs son los antihipertensivos más eficaces para prevenir alteraciones estructurales como la hipertrofia ventricular y vascular asociadas a hipertensión.
- Insuficiencia cardíaca. Disminuyen la poscarga y el retorno venoso; incrementan la supervivencia.
- Protección de la función renal en pacientes con nefropatía diabética o hipertensiva.
- Profilaxis del reinfarto en pacientes con historia de IAM. Cardioprotección.

Efectos adversos

- Los IECAs, se pueden considerar como medicamentos seguros y bien tolerados

- Hipotensión, insuficiencia renal, proteinuria, neutropenia, angioedema, toxicidad fetal.Tos persistente.
- Otros efectos adversos de menor gravedad son: rash cutáneo, disgeusia (alteraciones del gusto).

Precauciones

- No se deben administrar durante el embarazo (efectos teratogénicos). Lugar en la terapéutica La últimas evidencias, establecen que los IECAS son los medicamentos de elección en la hipertensión de inicio en población menor de 55 años.

Observaciones al paciente

- No tomar en caso de embarazo.
- Puede tomarse independientemente de las comidas.
- No usar sustitutos de sal de mesa.

3.1.2 ARA II

Acción

Interfieren el sistema renina-angiotensina. Bloquean la unión de la angiotensina II a sus receptores, y en consecuencia: Reducen la resistencia vascular periférica y la presión arterial Tienden a reducir la masa ventricular en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda. No existen diferencias clínicamente importantes entre los miembros del grupo. Algunos son profármacos y deben ser transformados previamente en el hígado (Candesartan, losartan, olmesartan), por el contrario eprosartan, ibersartan y valsartan no precisan transformación previa, lo cual confiere la ventaja de poder ser usados teóricamente con más seguridad en caso de insuficiencia hepática

Indicaciones

- Hipertensión arterial
- Insuficiencia cardíaca (sólo losartán y valsartán).
- Prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda (solo losartán).
- Nefropatía diabética en pacientes con proteinuria e hipertensión (sólo losartán e irbesartán).

Contraindicaciones

- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.
- Insuficiencia renal grave y diálisis.- Hiperaldosteronismo, por estar afectado el sistema renina-angiotensina.
- Embarazo y lactancia (ver apartado de precauciones).

Efectos adversos

Hipertensión arterial Fichas de productos 10 Los efectos relacionados con la reducción de la actividad de la angiotensina son similares a los IECA. En cambio, los relacionados con la vía de la bradikina, como la tos o el angioedema, son menos frecuentes.

- Cardiovasculares: hipotensión, hipotensión ortostática, edema, palpitaciones.
- Sistema nervioso: mareos, cefalea, astenia, insomnio.
- Hiperpotasemia: sobre todo en pacientes con insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva o que toman otros medicamentos (ver interacciones).
- Respiratorios: tos, infección respiratoria de vías altas, congestión nasal.
- Otros: diarrea, dolor abdominal, náuseas, mialgia, aumento de transaminasas.

Precauciones

- Hiperpotasemia: los ARA-II tienden a aumentar el potasio sérico debido al bloqueo de la acción de la aldosterona.

- Estenosis bilateral de la arteria renal: se desconoce su efecto en estos pacientes, pero los IECA han demostrado aumentar la uremia y la creatinina.
- Estenosis aórtica y mitral y cardiomiopatía hipertrófica obstructiva: se recomienda precaución debido a su efecto vasodilatador.
- Embarazo: categoría C de la FDA en el primer trimestre y D en el segundo y tercer trimestre. Se han descrito efectos adversos en animales y casos de toxicidad en humanos en segundo y tercer trimestre.
- Lactancia: se excretan en la leche de animales de experimentación pero no se dispone de información en humanos. Se recomienda suspender la lactancia o evitar el medicamento.
- Geriátría: los ancianos tienen mayor riesgo de hipotensión o insuficiencia renal prerrenal debido a su mayor tendencia a la hipovolemia.
- Parámetros de seguimiento: se recomienda efectuar controles periódicos de creatinina y potasio sérico, sobre todo si hay modificación de la dosis.

3.1.3 Betabloqueadores

Los bloqueadores beta permiten controlar la presión arterial e influyen en el remodelado ventricular debido a la reducción de la poscarga, de la contractilidad miocárdica y de la tensión sobre la pared ventricular. Por ello, son fármacos de una gran utilidad en el tratamiento de pacientes hipertensos, enfermedades como la angina de pecho, el infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca.

El tratamiento de la HTA se inició antes de la segunda guerra mundial con el empleo de bloqueantes posganglionares. Según las normas de la OMS, el primer escalón en el tratamiento de la HTA es el empleo de diuréticos y bloqueadores beta. En cuanto a la conveniencia de comenzar con diuréticos o con bloqueadores beta, los resultados son controvertidos. Los diuréticos tienen una buena tolerancia, son fáciles de administrar y reducen las complicaciones cardiovasculares, excepto la enfermedad coronaria, mientras que los bloqueadores beta presentan una acción cardioprotectora y además tienen un efecto beneficioso frente a otras patologías como glaucoma, migraña o arritmias.

Las primeras investigaciones sobre bloqueadores beta se iniciaron en la Imperial Chemical Industries (ICI). En 1962 se desarrolló el pronetalol y con posterioridad el propranolol. En principio se emplearon en la angina de pecho, pero ya en 1976 se aprobó su utilización en el tratamiento de la HTA. Durante los últimos 25 años se han convertido en fármacos de elección en el tratamiento de la hipertensión por su efecto inhibidor betaadrenérgico y por ser antagonistas competitivos de los transmisores del sistema nervioso simpático, dando como resultado una vasodilatación.

Clasificación

Los bloqueadores beta se clasifican según la actividad adrenérgica o simpaticomimética intrínseca (ASI), la selectividad del órgano, la actividad vasodilatadora y la actividad estabilizadora de la membrana.

Actividad adrenérgica o simpaticomimética intrínseca (ASI)

Algunos bloqueadores beta muestran un efecto adrenérgico intrínseco conocido como actividad simpaticomimética intrínseca. Se trata de una propiedad de agonismo parcial capaz de estimular los receptores beta.

Los bloqueadores beta con ASI inducen menos bradicardia que el resto y reducen la taquicardia debida al ejercicio, pero su actividad es más débil y su utilidad clínica es discutida.

Selectividad del órgano

Los receptores beta1 están presentes en el corazón y riñón, mientras que los beta2 se encuentran en pulmón, hígado y otros órganos (tabla 1). En los últimos años se han descubierto bloqueadores beta que muestran una mayor afinidad por los receptores beta1, hablándose de bloqueadores beta cardiosselectivos (tabla 2). La estimulación de estos receptores provoca un aumento en la fuerza de contracción cardíaca y en la secreción de renina por el riñón.

Tabla 1. Órganos de actuación de los bloqueadores beta

Órgano	Efecto
Sistema nervioso central (SNC)	Inhibición de los centros vasomotores
Corazón	– Descenso de la frecuencia cardíaca – Disminución del volumen minuto
Células yuxtaglomerulares	Inhibición de la liberación de renina
Barorreceptores	Aumento de la sensibilidad de estos receptores
Membrana	Algunos estabilizan la membrana, reducen el potencial de acción y tienen un efecto vasodilatador directo
Sistema circulatorio	Actúan sobre los receptores alfa y tienen un efecto vasodilatador directo
Sistema nervioso simpático (SNS)	Alteración del metabolismo de catecolaminas

En los últimos años se han descubierto bloqueadores beta que muestran una mayor afinidad por los receptores beta, hablándose de bloqueadores beta cardioselectivos

Tabla 2. Clasificación de los principales bloqueadores beta

Cardioselectivos	No cardioselectivos
Con ASI – Acebutolol – Practolol	Con ASI – Pindolol – Oxprenolol – Alprenolol – Mepindolol
Sin ASI – Atenolol – Metoprolol	Sin ASI – Timolol – Propranolol – Sotalol

Los bloqueadores beta cardioselectivos son preferidos a los no cardioselectivos (tabla 2) debido a que tienen menos efectos secundarios. El menor bloqueo de los receptores beta2 conlleva a una disminución en la contractibilidad del corazón, dilatación arteriolar y un mayor flujo periférico y mejor tolerancia a la glucosa, por lo que resultan ventajosos en el tratamiento de pacientes diabéticos y son bien tolerados en pacientes con enfermedades respiratorias como asma o bronquitis crónica.

Actividad vasodilatadora

Algunos bloqueadores beta, como el celiprolol o el labetalol, además de una acción bloqueadora sobre los receptores beta, también la tienen, aunque con menos intensidad, sobre los receptores alfa, que les confiere un efecto vasodilatador directo y contribuye a reducir la hipertensión.

Aunque para clasificar los bloqueadores beta se pueden tener en cuenta todas estas propiedades, en la práctica sólo se considera el grado de cardioselectividad y de ASI.

Actividad estabilizadora de la membrana

Aunque los efectos inespecíficos sobre la membrana tienen poca importancia, salvo al considerar el potencial antiarrítmico, éste ha sido uno de los aspectos a tener en cuenta al clasificar los bloqueadores beta.

Algunos fármacos, como el propanolol o el pindolol, son estabilizadores de la membrana, reducen el potencial de acción y prolongan el período refractario.

Se ha demostrado con claridad que la actividad bloqueante y los efectos inespecíficos sobre la membrana celular no están relacionados entre sí, careciendo de importancia clínica en el tratamiento de la HTA.

Mecanismo de acción

El efecto antihipertensivo de los bloqueadores beta fue descubierto en 1963, al observarse un descenso significativo de la presión sanguínea. Pronto aparecieron los primeros estudios del propanolol en el tratamiento de la hipertensión. A pesar de los años transcurridos, todavía no se conoce con exactitud el mecanismo por el cual estos fármacos reducen la hipertensión.

Se han postulado varias teorías que pasamos a comentar a continuación.

Mecanismo de acción central

La presencia de receptores beta a nivel central llevó a pensar que los bloqueadores beta podrían actuar inhibiendo los centros vasomotores. En la actualidad se sabe que éstos deben pasar la barrera hematoencefálica y su grado de lipofilia varía mucho, mientras que el tiempo que tardan en iniciar su acción hipotensora es muy similar.

Descenso de la frecuencia cardíaca

Fue la primera hipótesis manejada y se basa en el hecho de que los bloqueantes producen un efecto inotrope negativo y reducen la frecuencia cardíaca.

Durante el tratamiento prolongado, el volumen minuto cardíaco puede volver a sus valores normales, aunque no es frecuente, y la resistencia vascular periférica se reduce, estableciéndose una relación directa entre la presión sanguínea y la disminución del volumen minuto.

Por otra parte, hay una serie de contraindicaciones que permiten deducir que éste no es el mecanismo principal en la reducción de la hipertensión, o al menos no es el único, ya que los bloqueadores beta con ASI no disminuyen el volumen minuto cardíaco, y si lo hacen es a pequeña escala, aunque su eficacia como antihipertensivos es buena. Por otra parte, hay fármacos capaces de reducir el volumen cardíaco a unas dosis inferiores a las necesarias para mostrar efecto antihipertensivo.

Alteración del metabolismo de catecolaminas

Esta hipótesis implica al sistema nervioso simpático (SNS) dado que la adrenalina puede aumentar la presión arterial y hay estudios que indican que el nivel de este transmisor se encuentra elevado en pacientes con hipertensión esencial. Los bloqueadores beta, al unirse a los receptores beta, reducen el efecto de la noradrenalina sobre los vasos, lo que disminuye el tono vasoconstrictor y la resistencia periférica.

Adaptación de los barorreceptores

Se basa en el hecho de que los bloqueadores beta podrían aumentar la sensibilidad de los barorreceptores, que se ve disminuida durante la hipertensión, lo que explicaría los efectos tardíos de estos medicamentos, aunque no puede considerarse como mecanismo principal.

Inhibición de liberación de renina por las células yuxtaglomerulares

La estimulación del sistema nervioso simpático produce un aumento de la secreción de renina, que sería reducida por los bloqueadores beta y podría explicar el hecho de que los pacientes jóvenes que poseen actividad de renina elevada respondan mejor que los

ancianos que la tienen disminuida. También explicaría la diferente respuesta en función de la raza.

Con todo, hay algunos resultados que nos hacen pensar que éste no sea el único mecanismo, ya que hay bloqueadores beta, como el propanolol, que para suprimir la actividad de renina necesitan dosis mucho menores que las que se precisan para lograr el efecto antihipertensivo. Además, los bloqueadores beta con ASI son capaces de reducir la presión sanguínea sin afectar las concentraciones de renina.

Farmacocinética

En la actualidad se han sintetizado unos 100 bloqueadores beta, de los cuales más de 30 se usan en clínica y poseen una serie de características que les otorgan propiedades diferentes. Además, las variaciones de la estructura del anillo aromático conduce a un elevado número de diferencias farmacocinéticas. La variedad de sus propiedades farmacocinéticas (tabla 3) sugiere que la posibilidad de que se produzcan variaciones notables es muy elevada, lo que unido a las diferencias intra e intercelulares individuales explicaría la amplitud del margen de las dosis necesarias para lograr los fines terapéuticos buscados.

Tabla 3. Propiedades farmacocinéticas de los principales bloqueadores beta

Fármaco	Unión a proteínas (%)	Vida media (horas)	Eliminación
Acebutolol	25	3-4	Renal
Atenolol	5	6-9	Renal
Betaxolol	50	15	Renal
Labetolol	50	3-4	Hepática
Metoprolol	12	3-4	Hepática
Oxprenolol	80	2	Hepática
Pindolol	50	3-4	Hepática
Propranolol	95	3	Hepática
Timolol	10	4-5	Hepática

Los bloqueadores beta, al unirse a los receptores beta, reducen el efecto de la noradrenalina sobre los vasos, lo que disminuye el tono vasoconstrictor y la resistencia periférica

Absorción

La absorción varía mucho según sus propiedades químicas, oscilando entre un 30 y un 90%, aunque, a excepción del atenolol, la mayoría de agentes se absorbe bien en el intestino delgado. Los bloqueadores beta hidrofílicos, como el atenolol, no se absorben

de forma completa en el intestino delgado y casi no sufren metabolismo hepático, siendo excretados por el riñón. Su penetración en el sistema nervioso central es muy escasa, por lo que casi no causan efectos neurológicos secundarios, siendo su farmacocinética más sencilla, con pocas fluctuaciones a nivel plasmático y una vida media más prolongada, lo que permite reducir el número de dosis.

Los fármacos más lipofílicos, como el metoprolol o el propranolol, presentan una biodisponibilidad pobre y variable, se absorben en el intestino delgado y se metabolizan en el hígado. Tienen una mayor penetración en el sistema nervioso central, una vida media más corta y, en general, una farmacocinética más compleja, con frecuentes interacciones con otros fármacos.

3.1.4 Calcioantagonista

Los antagonistas o bloqueantes del calcio son una serie de compuestos orgánicos cuyas fórmulas difieren profundamente entre sí, pero tiene el común denominador de bloquear las corrientes iónicas del calcio a través de los canales lentos de la membrana celular e impedir la entrada de este ion al citoplasma.

La presencia del calcio es imprescindible para la contractilidad muscular y de acuerdo con la diferente reserva de este ion en el retículo sarcoplasmático de las miofibrillas, su ausencia se hace notar con mayor intensidad en el músculo liso que en el miocardio y el músculo estriado. Por esta razón, la acción de los antagonistas del calcio es mayor sobre el músculo liso de las paredes.

Los primeros compuestos datan del comienzo de la década de los años 60, por sus efectos inotrópicos negativos que en cierta forma son antagonizados por las catecolaminas, se les consideró a inicio como bloqueantes betaadrenérgicos.

Fue Fleckenstein, en 1967, quien comprobó sus acciones específicas¹.

La efectividad para disminuir el tono muscular de la pared arterial y reducir el vasaespasmo condujo sus primeras indicaciones en la cardiopatía isquémica, especialmente en la angina estable y la angina vasoespástica. La acción hiotensora fue un hallazgo secundario que generó su utilización en la hipertensión arterial².

El calcio iónico se requiere para los procesos biológicos activos y puede actuar de dos maneras:

-como estructura estabilizadora, como sucede en el hueso, y
-como transductor de señales, como sucede por ejemplo cuando los iones calcio (Ca^{2+}) activan la contracción muscular.

De todas las técnicas con las que se determina el Ca^{2+} citosólico, únicamente las sondas fluorescentes y la espectroscopía RMN son adecuadas para determinar las variaciones transitorias de Ca^{2+} . Aunque la entrada de iones Ca^{2+} resulta obligada para la liberación de neurotransmisores, los antagonistas del calcio pueden activar directamente la liberación de neurotransmisores a través de un mecanismo que no depende de una respuesta refleja³. La liberación tiene lugar por la apertura de gránulos de almacenamiento. En este sentido, la potencia relativa de los antagonistas del calcio es como sigue: felodipino > nicardipino > nifedipino > verapamilo > amlodipino = diltiazem. Nunca debe infravalorarse la posible relevancia clínica de estas diferencias en potencia, porque existen muchas situaciones en donde la descarga de transmisores dista de resultar deseable, como en el infarto del miocardio y la insuficiencia cardíaca.

Clasificación Química

Los AC se clasifican en 4 grupos según su origen químico, los 3 primeros actúan sobre canales L, y el cuarto sobre canales T:

- a) Fenilalquilaminas: verapamil
- b) Dihidropiridinas: nifedipina, felodipina, amlodipina, isradipina, barnidipina, lacidipina, lercanidipina, etc.
- c) Benzotiazepinas: diltiazem.
- d) AC con acción a través de canales T: Tetratol, mibefradil.

3.1.5 Vasodilatadores directo

HIDRALAZINA

Fue uno de los primeros antihipertensivos introducidos en el arsenal terapéutico, constituyendo el ejemplo de los habitualmente denominados vasodilatadores de acción

directa. Se utiliza poco en la actualidad, principalmente por sus efectos adversos circulatorios (taquiarritmias, retención hidrosalina). Suele indicarse asociada a betabloqueantes y diuréticos para minimizar los efectos descritos. Es un derivado ftalazínico que produce relajación del músculo arteriolar y presenta escasa actividad sobre el territorio venoso. Incrementa la frecuencia cardíaca y el gasto por activación simpática y del SRA.

NITROPRUSIATO DE SODIO

Droga de uso EV en emergencias hipertensivas o IC aguda. Aunque se conoce desde mediados del siglo XIX; no fue hasta la segunda mitad de este siglo cuando comenzó a desarrollarse su utilidad en urgencias hipertensivas. Actúa relajando intensamente la fibra muscular de los vasos tanto de resistencia como de capacitancia (pre y poscarga). En la propia célula genera óxido nítrico cuyo papel vasodilatador está mediado por GMPc. El nitroprusiato desencadena taquicardia refleja, no muy intensa y sin incremento del gasto cardíaco, ya que la propia venodilatación disminuye el retorno. A nivel coronario, además de los vasos epicárdicos, dilata los vasos pequeños de resistencia, por lo que puede dar lugar a robo coronario. No obstante, es útil en casos de insuficiencia cardíaca secundaria a infarto agudo de miocardio con HTA. Se utiliza en infusión, siendo el fármaco más rápido y efectivo en el tratamiento de las urgencias hipertensivas, independientemente de la causa. Permite ajustar los niveles tensionales en función de los requerimientos, por ejemplo, en los casos de hemorragias intracraneales. Tiene una vida media muy breve y no genera fenómeno de tolerancia. En los eritrocitos se transforma en ion cianuro, el cual, por acción de la rodanasa hepática, se transforma en tiocianato, este último tiene una vida media de entre 3 y 7 días. La acumulación de éste, en infusiones prolongadas, provoca un síndrome psicoorgánico.

MINOXIDIL

Vasodilatador muy potente que oportunamente se utilizó para el tratamiento de pacientes con HTA severa y falla renal. Su utilización actual es infrecuente dada la aparición de drogas más potentes y que inducen menos efectos adversos. La aparición del minoxidil representó a finales de los años sesenta un avance, por presentar una potente acción hipotensora, eficaz en formas graves o resistentes a los medicamentos entonces

disponibles. Actúa por medio de un metabolito activo (minoxidilN-O-sulfato) sobre los canales de K⁺ dependientes de ATP. Probablemente, este subtipo de canales sea responsable del mantenimiento del tono vascular durante los episodios de isquemia, así como en otros estados fisiopatológicos con concentración reducida de ATP intracelular. Constituyen un nexo entre el metabolismo energético celular y el tono contráctil. El minoxidil, al abrir estos canales, provoca una hiperpolarización con relajación de la fibra muscular lisa vascular. El efecto más destacado es la vasodilatación arterial y arteriolar, con acción nula sobre el sistema de capacitancia. Este efecto a nivel arteriolar conduce a una disminución franca de las resistencias periféricas, lo cual se traduce en hipotensión potente y duradera, y aumento del gasto cardíaco secundario al reflejo simpático, con aumento en la frecuencia cardíaca, y retención de líquido por activación del SRA.

DIAZÓXIDO

Es una tiazida sin acción diurética, probablemente debido a la carencia de un grupo sulfonamídico. Descartada su utilización como antihipertensivo de uso crónico, se ha empleado, hasta la introducción del nitroprusiato, como fármaco de elección en las urgencias hipertensivas en administración EV. El mecanismo de acción es similar al del minoxidil, con efectos exclusivamente arteriulares. Activa directamente los canales de potasio sensibles a ATP del músculo liso vascular, con dilatación del mismo. Como todos los vasodilatadores directos, también incrementa la frecuencia y el gasto cardíacos.

3.2 Antihipertensivos del embarazo

En una mujer embarazada, se habla de preeclampsia o gestosis cuando el edema y la proteinuria también se asocian con hipertensión gestacional; en el campo médico, la tríada sintomática se llama con mayor precisión gestosis trisintomática. La preeclampsia por lo general ocurre después de la semana 20 de gestación

Las causas de la hipertensión en el embarazo son desconocidas, pero existen algunos factores de riesgo muy claros: haber sufrido hipertensión en un embarazo anterior (la probabilidad de recurrencia es de entre 25% y 50%), tener antecedentes familiares, edad (es más común en mujeres adolescentes y mayores de 35 años), ser primíparas (alrededor

del 85% de los casos de hipertensión ocurre durante el primer embarazo) o tener un embarazo múltiple.

El elemento causal que desencadena la preeclampsia no se conoce; sin embargo, una combinación de factores podría causar el síndrome, dieta desequilibrada, trastornos autoinmunes, predisposición genética, enfermedades que afectan los vasos sanguíneos.

Factores de riesgo de la Preclancia: mayores de 35 años, embarazos múltiples, embarazo precoz, obesidad, antecedentes de diabetes, hipertensión, enfermedad renal, síndrome del Anticuerpo Antifosfolípido. La preeclampsia es una afección que ataca a algunas mujeres embarazadas y provoca la aparición de hipertensión y proteinuria. Por lo general, se desarrolla después de la semana 20 de gestación y puede durar hasta 6 semanas después del parto.

La mayor parte de estas son categoría C en el embarazo: Inhibidores del sistema nervioso simpático: El más común es la metildopa (dosis de 0.5-3g/días en dos dosis), para el control de la hipertensión leve y moderada, que actúa centralmente como agonista α_2 adrenérgico con un efecto gradual de 6 a 8 horas que previene la progresión a hipertensión severa sin efectos adversos a nivel hemodinámico fetal.

β -bloqueadores: Se usan ampliamente en el embarazo, y constituye el fármaco de mayor exposición en el 1er trimestre, donde un estudio reciente,¹⁵ demostró un aumento significativo de la incidencia de labio y paladar hendido y defectos en el tubo neural.

El atenolol en un estudio demostró un aumento significativo en restricción en crecimiento fetal y disminución del peso placentario.

El labetalol (200-1200mg/día en dos dosis) no se ha asociado a defectos en la frecuencia cardíaca neonatal en su uso oral pero cuando se utiliza de forma parenteral se ha presentado bradicardia en 1 de cada 6 neonatos,¹¹ y se ha documentado riesgo de hipotensión a las 48 horas de nacidos, principalmente en pretérminos.

El labetalol tiene bloqueo α_1 , se recomienda en hipertensión moderada como segunda línea en su uso oral, debido a un mayor riesgo de hospitalizaciones en neonatos y

complicaciones perinatales. En hipertensión severa es primera línea debido a su menor incidencia de hipotensión materna, por lo que ha suplantado el uso de hidralazina en la actualidad.

Se utiliza a dosis de 10-20mg IV, luego 20-80mg cada 20 a 30 minutos, máximo 300mg; en infusión: 1-2mg/min.^{10,11} Bloqueadores de canales de calcio: En el embarazo se pueden utilizar la nifedipina y el verapamilo sin riesgos teratogénicos con exposición en el primer trimestre. Se puede utilizar para hipertensión crónica, preeclampsia moderada e hipertensión severa.

Existe un riesgo en el uso concomitante con sulfato de magnesio en la preeclampsia debido a interacciones medicamentosas que pueden llevar a depresión del miocardio y colapso circulatorio. Corresponde a segunda línea de manejo de crisis hipertensivas, a dosis de 10-30 mg VO, repetir en 45 min, y en casos de complicaciones cerebrales por preeclampsia, se puede utilizar como vasodilatador cerebral. Diuréticos: Altamente utilizados en hipertensión crónica y se pueden continuar durante el embarazo, sin embargo por una contracción del volumen intravascular pueden llevar a hiperuricemia lo que impide el uso de este como marcador del riesgo de preeclampsia sobreagregada. La hidroclorotiazida se puede utilizar a dosis bajas (12.5 a 25 mg/ día) sin asociar teratogenicidad. La espironolactona está contraindicada por su efecto androgénico.

Vasodilatadores: La hidralazina IV constituye el medicamento tradicional para el manejo de la hipertensión severa al causar vasodilatación periférica. Puede llevar a vasodilatación excesiva con cefaleas, náuseas, palpitaciones y se ha asociado su uso crónico a reacciones inmunológicas fetales como el síndrome de lupus inducido por drogas y trombocitopenia neonatal. Para el manejo agudo de la hipertensión su uso está siendo relegado por el labetalol IV, por la presencia de complicaciones como hipotensión materna, cesáreas, desprendimiento de placenta, apgar.

3.3 Generalidades de los antibióticos

El término antibiótico fue propuesto por Selman A. Waksman, descubridor de la estreptomicina, para definir sustancias dotadas de actividad antimicrobiana y extraídas de estructuras orgánicas vivientes.

La búsqueda de antecedentes previos demuestra que en 1889 Jean Paul VUILLEMIN, en un trabajo titulado "Symbiose et antibiose", crea el término antibiosis para describir la lucha entre seres vivos para la supervivencia. Más tarde, WARD adopta esta palabra para describir el antagonismo microbiano. Con posterioridad, ya en plena era antibiótica, el término significó, durante algún tiempo, sustancia extraída de seres vivos, ya fueren bacterias, hongos, algas, con capacidad para anular la vida de diversos microorganismos.

El antibiótico viene de un mundo vivo. Pero el avance de la técnica, el conocimiento progresivo de las fórmulas de diversos antibióticos, la posibilidad de su preparación sintética partiendo de bases químicas desdibujaron valor del origen de los mismos.

Antibióticos.

Son sustancias medicinales seguras que tienen el poder para destruir o detener el crecimiento de organismos infecciosos en el cuerpo. Los organismos pueden ser bacterias, virus, hongos, o los animales minúsculos llamados protozoos. Un grupo particular de estos agentes constituyen las drogas llamadas antibióticos, del Griego anti ("contra") y bios ("vida"). Algunos antibióticos son producidos por organismos vivientes tales como bacterias, hongos, y esporas. Otros son en parte totalmente sintéticos es decir, producidos artificialmente. La penicilina es quizás el mejor antibiótico conocido. Su descubrimiento y su posterior desarrollo han permitido a la profesión médica tratar efectivamente muchas enfermedades infecciosas, incluyendo algunas que alguna vez amenazaron la vida.

Antibiosis

La relación general entre un antibiótico y un organismo infeccioso es de antibiosis. Esta palabra refiere a una asociación de dos organismos en la que uno es dañado o es matado por el otro. La relación entre seres humanos y la enfermedad que ocasionan los gérmenes es de antibiosis. Si una persona es afectada por gérmenes, ésta es el organismo

lastimado; si el ataque de germen es repelido por las defensas del cuerpo, los gérmenes son los organismos lastimados. Cuando el sistema de defensa de una persona no puede controlar la antibiosis a su propio favor, se usan los antibióticos para desequilibrar la balanza hacia la salud.

Homeostasis

El balance del cuerpo entre la salud y la enfermedad se llama homeostasis. Esto en su mayor parte depende de la relación del cuerpo con las bacterias con las que convive. Por ejemplo, las bacterias que siempre están presentes sobre la piel humana. Cuando la piel es la cortada, las bacterias son capaces de penetrar dentro del cuerpo y pueden ocasionar una infección. Comúnmente las bacterias invasoras son destruidas por las células de sangre llamadas fagocitos (phagocytes) y por diversas acciones del sistema inmunológico. Cuando hay demasiadas bacterias como para ser manejadas por el sistema, o la persona infectada tiene una baja resistencia a la infección, se produce la enfermedad y son necesarios los antibióticos para ayudar a restaurar la homeostasis

La acción de Antibióticos

Los antibióticos pueden ser bacteriostáticos (bloquean el crecimiento y multiplicación celular) o bactericidas (producen la muerte de las bacterias). Para desempeñar estas funciones, los antibióticos deben ponerse en el contacto con las bacterias.

Se cree que los antibióticos se inmiscuyen con la superficie de células de bacterias, ocasionando un cambio en su capacidad de reproducirse. La prueba de la acción de un antibiótico en el laboratorio muestra cuanta exposición a la droga es necesaria para frenar la reproducción o para matar las bacterias. Aunque a una gran cantidad de un antibiótico le tomaría un tiempo menor para matar las bacterias que ocasionan una enfermedad, tal dosis comúnmente haría que la persona sufra de una enfermedad ocasionada por la droga. Por lo tanto, los antibióticos se dan en una serie de cantidades pequeñas.

3.5 Clasificación de los antibióticos

Los antibióticos están diseñados para retrasar el crecimiento o matar las bacterias. Son medicamentos derivados o producidos químicamente por microorganismos como insectos, hongos o bacterias.

on solo una clase de antimicrobianos, un grupo más grande de medicamentos que también contiene medicamentos antifúngicos, antiparasitarios y antivirales. Existe una amplia gama de antibióticos, cada uno con sus propios conjuntos de mecanismos de uso y acción.

La clasificación de los antibióticos más efectiva es una derivada de la composición química. Los antibióticos con clases estructurales similares suelen tener patrones comparables de toxicidad, efectividad y potencial alérgico. Aunque cada clase consta de una variedad de medicamentos, cada uno de ellos continúa siendo único a su manera.

Las principales clasificaciones son:

- Beta-Lactamas (penicilina y cefalosporina)
- Macrólidos
- Fluroquinolonas
- Tetraciclina
- Aminoglucósido

Antibióticos betalactámicos

El tipo de antibiótico más antiguo es la penicilina, que comparte una composición química común como la cefalosporina. Generalmente bactericida, la penicilina dificulta la capacidad de las bacterias para formar sus paredes celulares.

Este antibiótico se usa a menudo en casos de infecciones dentales, de la piel, del tracto respiratorio, del oído y del tracto urinario, así como de la gonorrea. A continuación hablaremos un poco sobre los distintos tipos de penicilina existentes.

- Penicilina natural. Fundado en la estructura única de penicilina-G, este tipo de antibióticos se usa para luchar contra estafilococos y estreptococos gram-positivos cepas, así como cepas gram-negativas como meningococo.
- Penicilina resistente a la penicilinas. Notablemente oxacilina y meticilina, este tipo de penicilina funciona incluso cuando se expone a moléculas bacterianas que normalmente desactivan la penicilina natural.

- Los antibióticos de amplio espectro como la amoxicilina y la ampicilina se usan para combatir una gama más amplia de infecciones bacterianas.

La cefalosporina se encuentra en la misma clasificación de antibióticos que la penicilina, aunque su estructura química difiere en varios aspectos. Ambos tienen una estructura que dificulta el crecimiento de las paredes de las células bacterianas. La diferencia principal es que la cefalosporina se basa en cephalosporium acremonium.

Relacionados:

- 3 Mitos Comunes Que Te Enferman
- Cómo Identificar una Enfermedad en tu Lengua
- Clasificación de los Minerales

La cefalosporina tiene un amplio rango de uso que incluye el tratamiento de la faringitis estreptocócica, neumonía, amigdalitis, infecciones por estafilococos, infecciones de la piel, otitis media, infecciones renales y de la vejiga, infecciones óseas y gonorrea. Cada vez que surge una nueva generación de cefalosporinas, lleva consigo un espectro de actividad más amplio.

Fluoroquinolonas

Esta es la clasificación de los antibióticos más nueva de antibióticos es fluoroquinolonas. Un antibiótico sintético, las fluoroquinolonas pertenecen a la familia de las quinolonas y no se derivan de las bacterias.

Las formas más antiguas de quinolonas se usan principalmente para tratar las infecciones del tracto urinario ya que no se absorben bien en el sistema del cuerpo.

Sin embargo, las versiones más nuevas son antibióticos bactericidas de amplio espectro que se absorben fácilmente en el cuerpo. Debido a esto, las fluoroquinolonas pueden administrarse tanto en forma de píldora como por vía intravenosa.

Las fluoroquinolonas funcionan al inhibir la capacidad de las bacterias para producir ADN, lo que dificulta su reproducción. Este antibiótico se usa principalmente para tratar infecciones de la piel, infección del tracto urinario e infecciones respiratorias como bronquitis y sinusitis.

Tetraciclina

Al tener una estructura química con cuatro anillos, las tetraciclinas se derivan de un tipo de bacteria *Streptomyces*. Son antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro, efectivos contra una multitud de microorganismos.

El uso más común hoy en día para las tetraciclinas es el tratamiento de la rosácea moderadamente severa y el acné. También pueden tratar infecciones del tracto respiratorio, infecciones sinusales, infecciones intestinales, infecciones del oído e infecciones del tracto urinario, así como la enfermedad de Lyme y la gonorrea.

Macrólidos

Obtenidos de la bacteria *Streptomyces*, los macrólidos son tipos de antibióticos bacteriostáticos que inhiben la síntesis de proteínas. El prototipo de esta clase es la eritromicina y se usa de forma similar a la penicilina.

Las versiones más nuevas, como la claritromicina y la azitromicina, se usan para tratar las infecciones del tracto respiratorio debido a su capacidad sustancial de penetrar en la región pulmonar. También se usan para tratar infecciones del tracto gastrointestinal, infecciones genitales e infecciones bacterianas de la piel.

Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos están hechos de diferentes especies de *Streptomyces*, que se derivan de un hongo llamado *Streptomyces griseus*. Son bactericidas y evitan que las bacterias produzcan proteínas.

Esta clasificación de los antibióticos se usa para combatir las bacterias gramnegativas y se puede usar en combinación con cefalosporina o penicilina. Si bien funcionan bien, las bacterias pueden volverse resistentes a los aminoglucósidos. Se administran por vía intravenosa porque el estómago los descompone más fácilmente. Se consideran antibióticos a corto plazo.

Efectos secundarios de los antibióticos

Los antibióticos betalactámicos inhiben la producción de la pared celular bacteriana. Los efectos secundarios comunes de la penicilina incluyen diarrea, náuseas, malestar estomacal y vómitos.

En casos muy raros, las personas pueden tener una reacción alérgica. En casos raros, la cefalosporina produce náuseas, calambres estomacales leves y diarrea. Las personas pueden experimentar una reacción alérgica, como una erupción en la piel o fiebre.

Los macrólidos dificultan la producción de proteína bacteriana. Los posibles efectos secundarios incluyen náuseas, vómitos y diarrea. En raras ocasiones, se puede desarrollar un impedimento auditivo temporal. En casos raros, puede haber una reacción alérgica. Estos síntomas incluirían anafilaxia e infecciones dermatológicas.

Las fluoroquinolonas evitan que las bacterias produzcan ADN. Relativamente seguras y bien toleradas, las fluoroquinolonas pueden causar varios efectos secundarios leves, siendo las más comunes los vómitos, la diarrea, las náuseas y el dolor abdominal. Los efectos secundarios menos comunes pero más graves incluyen dolor de cabeza, confusión y mareos, fototoxicidad y convulsiones.

Las tetraciclinas inhiben la capacidad de las bacterias para producir proteínas. Es importante notar que la tetraciclina se vuelve tóxica con el tiempo y puede causar un síndrome peligroso que conduce a daño renal.

Los efectos secundarios comunes incluyen calambres, diarrea, dolor en la lengua o la boca. Las tetraciclinas también pueden causar fotosensibilidad de la piel y sensibilidad a la luz solar.

Los aminoglucósidos inhiben la síntesis de proteínas bacterianas. Los aminoglucósidos pueden causar daños tóxicos irreversibles en el oído y la audición. Además, tenga en cuenta que los antibióticos aminoglucósidos pueden ser nefrotóxicos y causar daño renal.

3.5.1 Inhibidor de pared

Los fármacos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana son bactericidas, se trata de los

antibióticos de primera línea, encontramos los betalactámicos y una serie de fármacos que no son

betalactámicos pero también inhiben la síntesis de la pared bacteriana.

BETALACTÁMICOS

Presentan un anillo lactámico, las penicilinas y cefalosporinas son el grupo más amplio y de mayor importancia, pues son fármacos de amplio espectro, lo que confiere cierta ventaja cuando se desconoce cuál es la bacteria causante de la infección. Sus características farmacocinéticas son muy favorables, pues la gran mayoría presenta buena absorción oral y difusión tisular, con un aumento notable de la semivida.

Son fármacos bastante seguros, presentan pocos efectos adversos que suelen ser reacciones de hipersensibilidad, motivo de sustitución por otro tipo de antibiótico, pues son muy variables tanto en gravedad como en tiempo de aparición. En caso de alergia se administran macrólidos, que son inhibidores de la síntesis de proteínas.

El mecanismo de acción de los betalactámicos es la inhibición de la síntesis de mureína, polímero esencial en la pared de todas las bacterias a excepción de las clamidias. Concretamente actúan en la fase final de la síntesis de mureína inhibiendo transpeptidasas y carboxipeptidasas, por lo que impiden la formación de enlaces cruzados entre las unidades lineales alternantes de NAG y NAM.

Interaccionan con sitios específicos del receptor de las PBP (proteínas de fijación de penicilina) inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana. Las penicilinas muy grandes y cargadas no pueden atravesar las gram negativas y su acción va a depender de la presencia de porinas.

Hay varios mecanismos de resistencia a betalactámicos, siendo el más importante la hidrólisis del anillo lactámico por parte de las betalactamasas. En gram positivas la síntesis de betalactamasas la induce el propio fármaco en gran cantidad, en gram negativas se sintetizan en pequeñas cantidades de forma constitutiva.

También destacan las alteraciones en el transporte por modificación de porinas en gram negativas y la modificación de los sitios de acción, principalmente las PBP, en gram positivas. La absorción suele ser buena por vía oral, como es el caso de la amoxicilina y el clavulánico, mientras que carbapenemes y monobactámicos se administran por vía IV por su mala absorción oral. La distribución es buena en general, apenas llega al SNC salvo en infecciones en las que se altera la BHE como puede ser una meningitis.

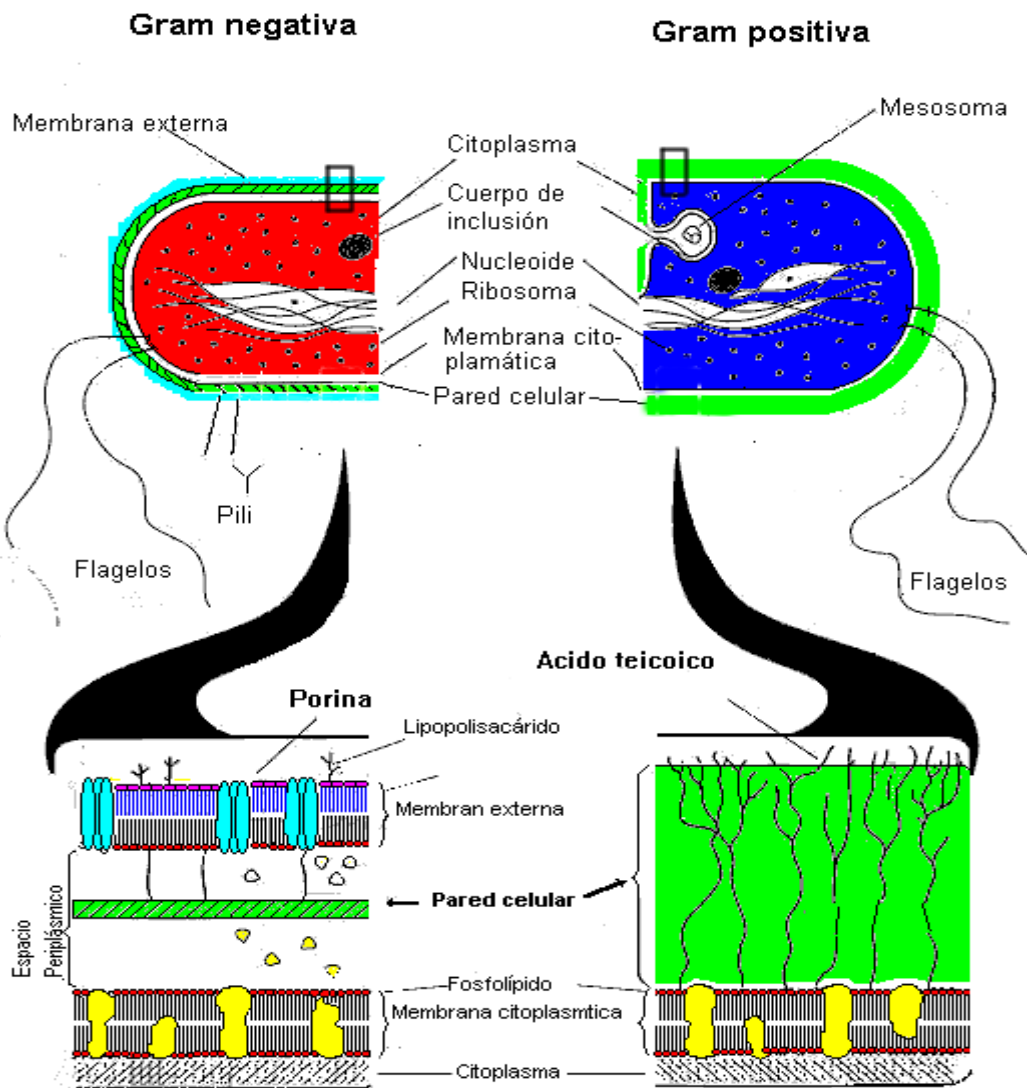
En la mayoría la eliminación es por la orina sin metabolizar, lo que supone una ventaja en pacientes con alteraciones hepáticas y se evitan problemas de interacciones farmacológicas.

Son tratamiento de primera línea en numerosas infecciones por su seguridad, amplio espectro y buen perfil farmacocinético. Algunos ejemplos son amigdalitis bacterianas, profilaxis en fiebres reumáticas, otitis media, sinusitis aguda, neumonía, bronquitis aguda, pielonefritis, sífilis y profilaxis quirúrgica.

Anibióticos que afectan la biosíntesis de la pared bacteriana

La pared bacteriana es una estructura que protege a la célula de los cambios osmóticos del medio externo, le confiere forma y rigidez, y contiene elementos patogénicos característicos de cada especie.

La composición química de la pared celular varía de una bacteria grampositiva a una gramnegativa. Sabemos que la pared de las bacterias grampositivas está formada por una capa de 50 a 100 moléculas de espesor de peptidoglicano, mientras que el peptidoglicano de las bacterias gramnegativas es sólo de una o dos moléculas de espesor, además de una capa externa de lipopolisacáridos, que está ausente en las especies grampositivas. El peptidoglicano está formado por largas cadenas de polisacáridos en las cuales se alternan en forma lineal N-acetilglucosamina (NAG) y ácido N-acetilmurámico (NAM). Estas largas cadenas están unidas en forma cruzada por puentes peptídicos mediante enlaces amida con los grupos D-alanina del ácido N-acetilmurámico.



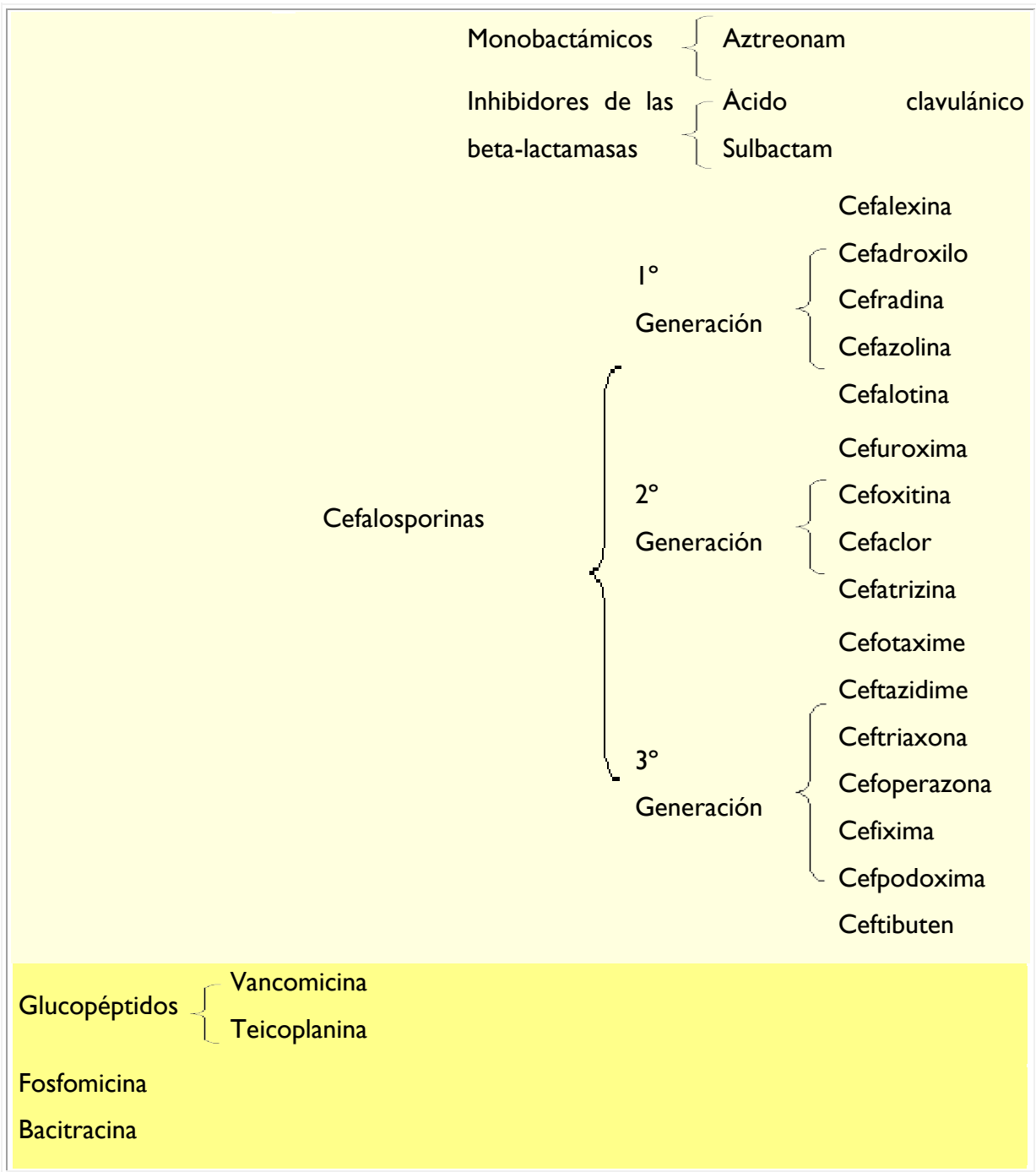
La síntesis de la pared bacteriana se ha dividido en 3 etapas:

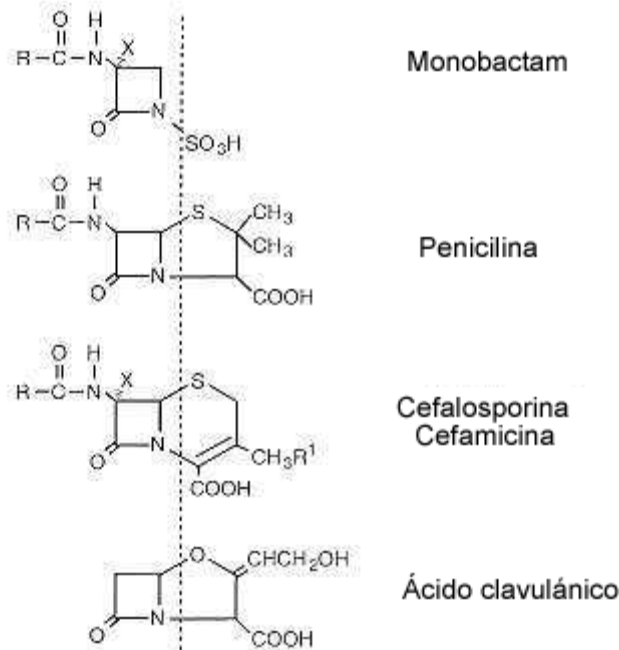
- La primera es intracitoplasmática y consiste en la síntesis de las unidades NAG y NAM.
- La segunda etapa es intramembranosa; las unidades NAM y NAG se acoplan mediante un lípido transportador que es el 1-decaprenilfosfato.
- La última etapa es extramembranosa y consiste en la incorporación del nuevo peptidoglicano al ya existente, es decir se forman los puentes peptídicos extracitoplasmáticos.

Los ATB que actúan sobre la pared bacteriana impiden los sucesivos pasos de la síntesis de la pared bacteriana; como consecuencia de esta interferencia, la célula bacteriana sin

pared no resiste los cambios osmóticos, se hincha y estalla. Por eso, los ATB beta-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas), bacitracina, vancomicina, teicoplanina y fosfomicina son bactericidas pues matan a la célula bacteriana en el momento de la división por lo tanto no actúan cuando la célula está estática.

Betalactámicos	Penicilinas estándar	}	Penicilina G o
			Bencilpenicilina (sódica o potásica)
			Penicilina V o
			Fenoximetilpenicilina
	Penicilinas resistentes a las penicilasas	}	Penicilina procaína
			Penicilina benzatínica
			Meticilina
			Nafcilina
	Aminopenicilinas	}	Oxacilina
			Cloxacilina
	Penicilinas antipseudomonas	}	Dicloxacilina
			Ampicilina
	Acil-ureído penicilinas	}	Amoxicilina
			Carbencilina
Amdinopenicilinas	}	Ticarcilina	
		Azlocilina	
Derivados de la 6-metoxipenicilina	}	Piperacilina	
		Mezlocilina	
Carbapenems	}	Amdinocilina	
		Pivamdinocilina	
			Temocilina
			Imipenem
			Tazobactam





3.5.2 Inhibidores de membrana

Antibióticos que afectan la membrana citoplasmática

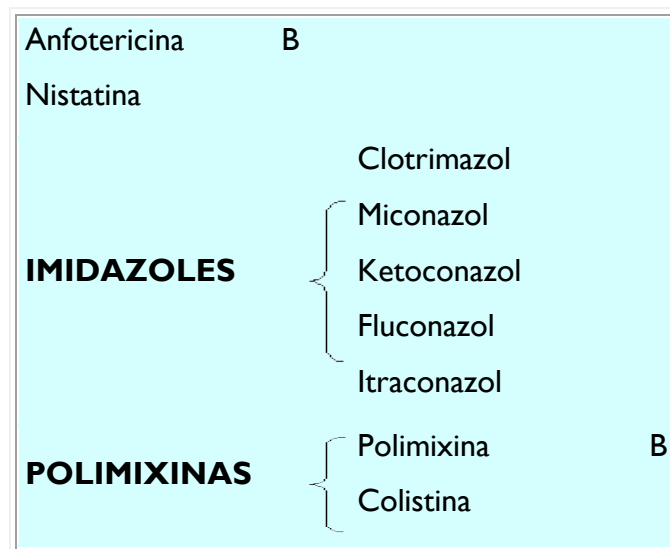
La membrana plasmática cumple funciones importantes para la vitalidad de la bacteria. Entre sus propiedades incluye el actuar como barrera de permeabilidad selectiva, controlando de esta forma la composición del medio interno celular.

Los antibióticos utilizados en clínica, que actúan modificando la membrana celular, son las polimixinas y los polienos (nistatina y anfotericina B)

Actúan como detergentes o tensioactivos catiónicos y provocan una grave alteración de la membrana celular, modificando la permeabilidad y permitiendo el escape de aminoácidos intracelulares, purinas, pirimidinas y otras moléculas fundamentales para la vida celular. Las polimixinas actúan de este modo, interactuando sobre los fosfolípidos de la membrana celular, mientras que la nistatina y la anfotericina B son activos frente a hongos, se unen a un grupo esterol de la membrana que solamente contienen los microorganismos contra los cuales se utilizan estos ATB.

Las bacterias más susceptibles son las que tienen en su membrana un mayor contenido de fosfolípidos (gramnegativas). La insensibilidad o resistencia está en relación con la impermeabilidad de la pared celular para estos fármacos, como el caso de las grampositivas que tienen una pared celular muy gruesa.

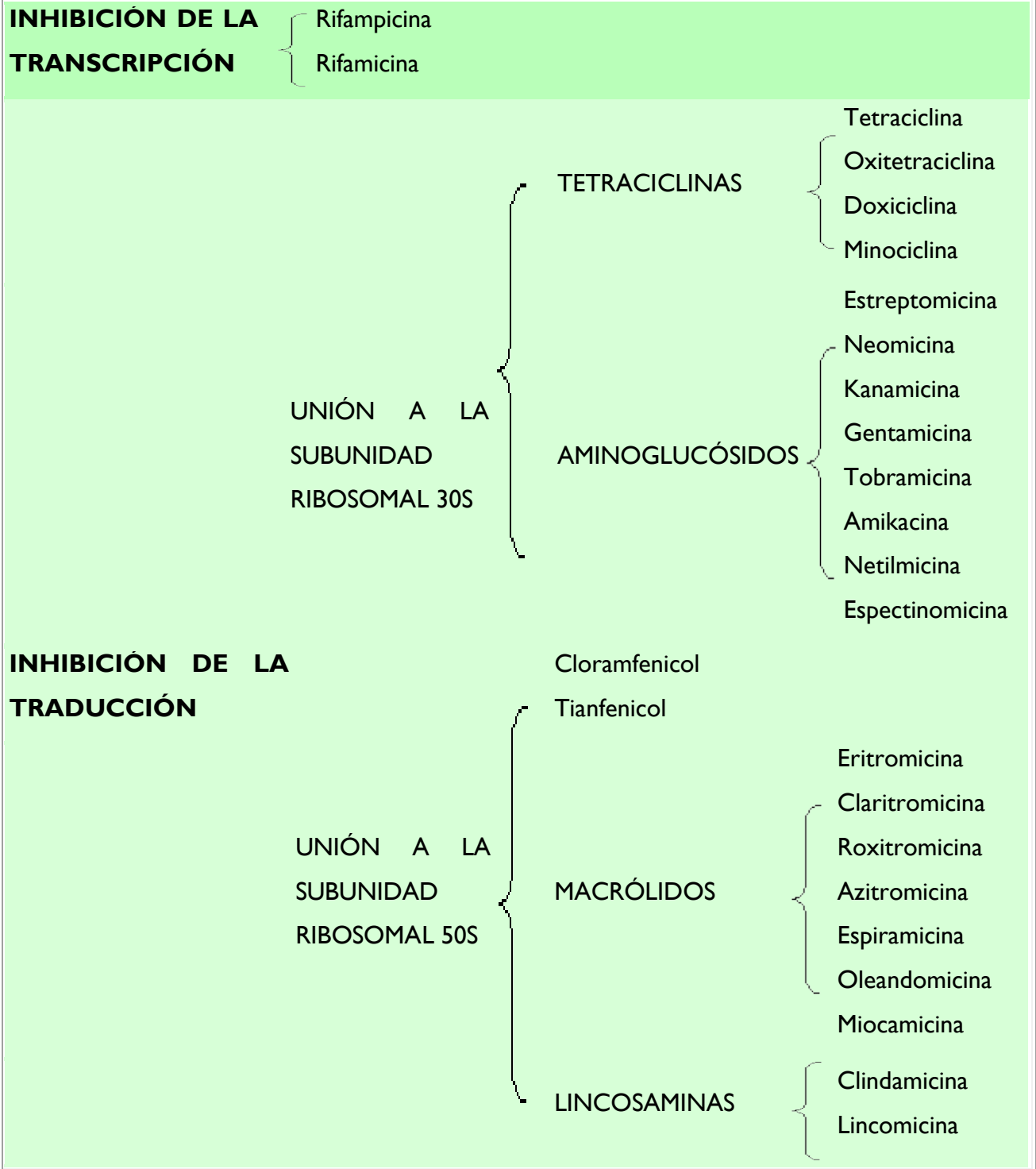
Todos estos antibióticos son líticos, incluso en bacterias en reposo y tienen cierto potencial tóxico, especialmente la anfotericina B, ya que son capaces de unirse con los lípidos de membranas citoplasmáticas de las células de los mamíferos.

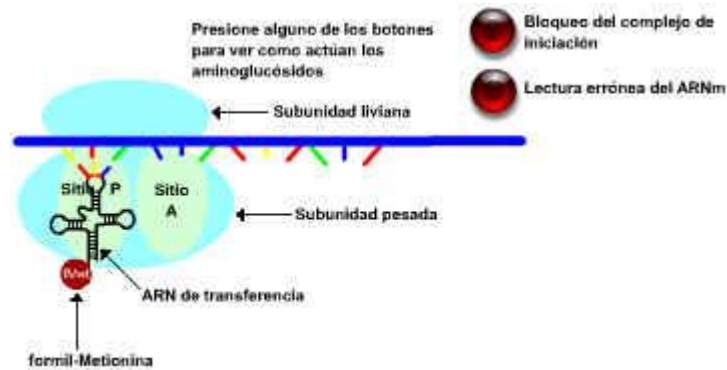


3.5. 3 Inhibidores de ADN

Se pueden dividir en dos grupos, según inhiban la transcripción o la traducción proteica.

- A. Inhibición de la transcripción: consiste en la inhibición de la subunidad beta de la enzima ARN polimerasa ADN dependiente, que lleva a la inhibición de la síntesis del ARN mensajero; éste transmite la información del ADN, que es necesaria para la formación proteica normal.
- B. Inhibición de la traducción: se logra mediante la unión de la molécula del ATB a la subunidad 30S o 50S del ribosoma bacteriano.





Aminoglucósidos: el más estudiado es la estreptomicina, actúan uniéndose específicamente, de forma irreversible, con un receptor proteico de los ribosomas 30S. Esta unión causa por una lado, el bloqueo de la actividad normal del complejo de iniciación, con lo que se detiene la síntesis proteica y, por otro, distorsiona el codón del lugar A, provocando la incorporación del ARNt a un aminoácido distinto al codificado, formándose proteínas anómalas.

Tetraciclinas: se unen a los ribosomas 30S y bloquean la fijación del aminoacil-ARNt en el lugar A.

Cloramfenicol y lincosamidas: se unen en el ribosoma 50S e impiden la transferencia, inhiben la peptidiltransferasa y, por ello, la transpeptidación..

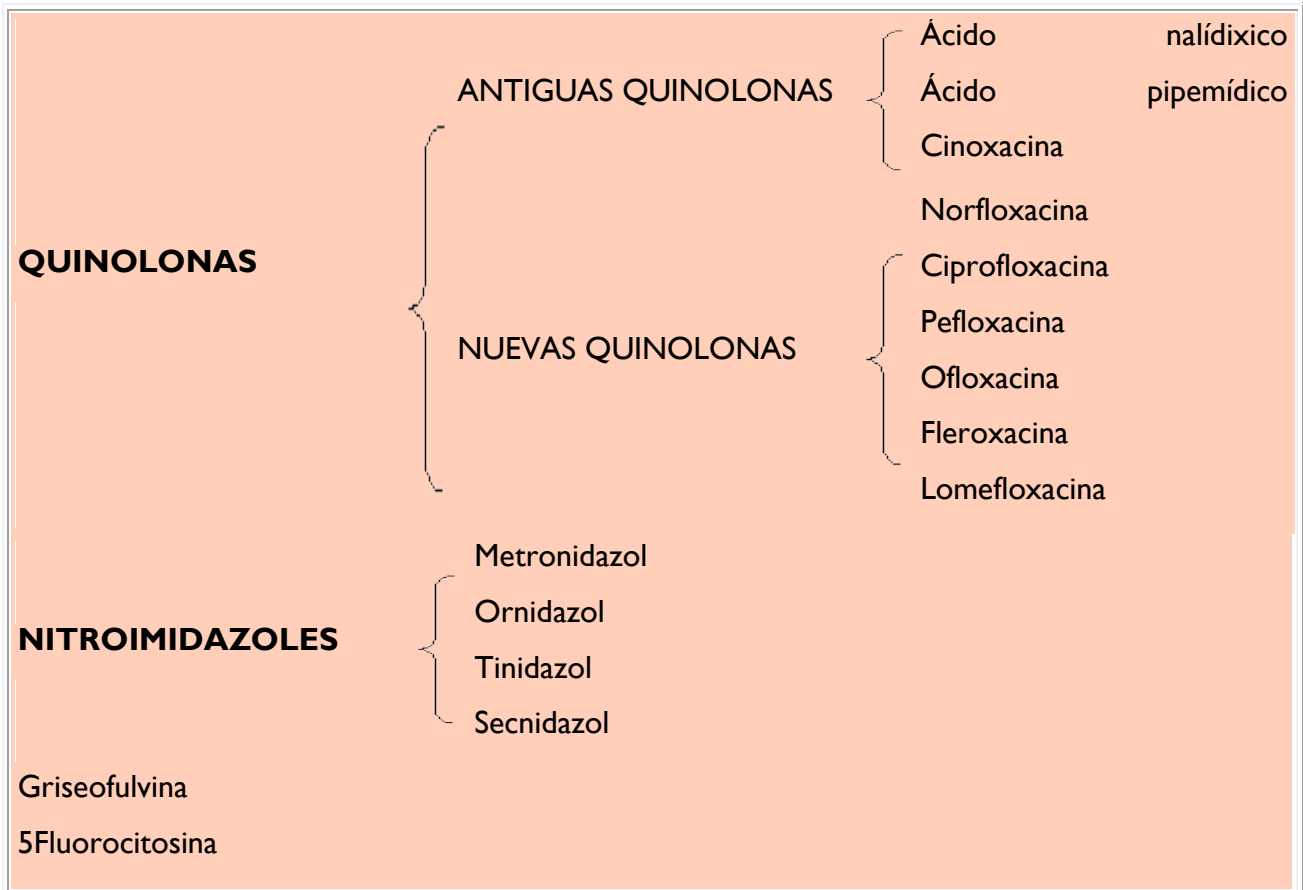
Macrólidos: actúan sobre los ribosomas 50S, impidiendo la translocación, es decir, el paso del peptidil-ARNt del lugar A al P, previa liberación del ARNt

Antibióticos que afectan la síntesis de ácidos nucleicos bacterianos

La biosíntesis del ADN bacteriano es inhibida por dos mecanismos:

- I. Mediante la inhibición de una topoisomerasa, llamada ADN girasa, enzima esencial para la replicación del ADN. La ADN girasa posee dos subunidades, A y B; la subunidad B cumple la función de enrollar las cadenas de ADN, paso necesario para acomodar el núcleo dentro de la bacteria mediante la reducción de su tamaño. Cuando este superenrollado ha finalizado, la subunidad A sella el corte en el ADN. Por ejemplo: las quinolonas inhiben la actividad de esta enzima.

- Mediante la formación de compuestos tóxicos para las bacterias, resultante del poder reductor de los anaerobios sobre el radical "nitro" de los ATB nitroimidazólicos. Los productos de reducción del grupo "nitro" se conjugan con el ADN, produciendo su desestabilización y por lo tanto provocando la muerte celular.



3.5.4. Inhibidores de síntesis de proteína

Microbiología I- Yosselyn Garay

Antibióticos inhibidores de la síntesis de las proteínas (08/05)

Francisca Pastene

6

Las reacciones adversas son poco frecuentes, menos que para las eritromicinas.

Este medicamento se metaboliza a nivel hepático, por lo tanto, todo medicamento que se metabolice

ahí puede generar algún tipo de interacción.

USOS

Esta indicado para faringitis, sinusitis, neumonía (*M. pneumoniae*, ya que no tiene peptidoglicano),

infecciones cutáneas, otitis media-aguda en niños y adultos. Recordar que es una alternativa para

pacientes alérgicos a penicilinas. Además, se puede utilizar en:

- Neumonías extrahospitalarias asociada a monoterapia, combinación con B-Lactámico.
- Infecciones diseminadas por *M. avium* en pacientes con SIDA.
- Tracoma (*C. trachomatis*, que es una bacteria de tipo parasito obligado; afecta el trato urogenital, es una ITS, pudiendo provocar ceguera), tratamiento a elección en Azitromicina.
- Úlceras gástricas por *H. pylori* (recordar que esta bacteria aumenta 100 veces la probabilidad de desarrollar cáncer y uno de los síntomas comunes de la presencia de su colonización es la acidez). En Chile el tratamiento antibiótico para *H. pylori* es gratuito, para ello es necesario el diagnóstico a través de una biopsia en donde se indique que el paciente es ureasa positiva y tiene presencia de úlceras. Los antibióticos recetados en este caso es claritromicina con metronidazol, amoxicilina o tetraciclina, más inhibidores de acidez (bomba de protones) por dos semanas.
- Profiláctico paludismo (*P. falciparum*) o Malaria.
- Capacidad antiinflamatoria.

UNIDAD IV

CARDIOSELECTIVOS Y FARMACOLOGÍA DEL APARATO RESPIRATORIO

4.1 Fármacos inotrópicos positivo

Los fármacos cardiotónico-inotrópicos son particularmente útiles para pacientes con insuficiencia cardíaca (HF), en los que el corazón no puede bombear la sangre de manera eficaz hacia diferentes órganos del cuerpo. Como resultado, las células del cuerpo se ven privadas de oxígeno y nutrientes. Los agentes cardiotónicos son fármacos que se utilizan para aumentar la contractilidad del corazón.

Fármacos cardiotónico-inotrópicos: Nombres genéricos y de marca

Aquí hay una tabla de medicamentos cardiotónico-inotrópicos que se encuentran comúnmente, sus nombres genéricos y nombres de marca:

Nombre generico	Nombre de la marca
<u>Glucósidos cardíacos</u>	
deslanoside	Cedilanid-d
digitoxina	Cristodigina
digoxina	Lanoxin, Lanoxicaps

Nombre generico	Nombre de la marca
<u>Inhibidores de la fosfodiesterasa</u>	
amrinona, inamrinona	Inocor
<u>cilostazol</u>	Pletal
milrinona	Primacor
enoximona	Perfan

Enfermedad destacada: insuficiencia cardíaca (IC)

La insuficiencia cardíaca es un síndrome caracterizado por disfunción de los músculos cardíacos.

- Puede ocurrir en una serie de afecciones cardíacas que pueden sobrecargar los músculos del corazón. Algunas de estas condiciones incluyen:
- Enfermedad de las arterias coronarias (EAC) , que conduce a un riego sanguíneo insuficiente para el miocardio y también es la causa más común de IC;
- Miocardiopatía , que conduce a agrandamiento del corazón y fatiga miocárdica ; y
- Enfermedades valvulares del corazón , que pueden causar reflujo y sobrecarga de sangre a los ventrículos que, en consecuencia, sobreestira el miocardio.
- Las manifestaciones clínicas dependen del lado del corazón que falló:

HF del lado izquierdo

- Refleja principalmente manifestaciones pulmonares porque el ventrículo izquierdo no puede impulsar la sangre hacia los sistemas periféricos.

- Como resultado, hay congestión de las venas pulmonares, lo que conduce a dificultad para respirar.
- Otras manifestaciones incluyen: taquipnea (respiración rápida), disnea (malestar asociado con la respiración) y ortopnea (aumento de la dificultad para respirar al estar acostado). El paciente también experimenta tos y hemoptisis (tos con sangre). En casos graves, se produce un edema pulmonar (llenado de líquido en los espacios pulmonares) que pone en peligro la vida porque interfiere con el intercambio de gases .

Insuficiencia cardíaca del lado derecho

- Ocurre cuando el lado derecho del corazón tiene la necesidad de ejercer más fuerza para empujar la sangre hacia la circulación pulmonar.
- Este lado suele ser un sistema de baja presión, por lo que cuando esto sucede, la presión en este lado aumenta y el retorno venoso no puede entrar.
- Las venas del cuello se distienden y aumenta la presión venosa central. Los órganos como el hígado y el bazo están agrandados porque están congestionados con sangre.
- Además, las áreas dependientes como las extremidades desarrollan un edema con fovea porque el líquido se acumula en estas áreas.

Glucósidos cardíacos

- Los glucósidos cardíacos son agentes cardiotónicos de plantas dedalera o digital. Ejercen sus efectos sobre los músculos cardíacos al afectar los niveles de calcio intracelular. A su vez, aumenta la contractilidad de los músculos.

Acción terapéutica

- Permite que entre más calcio durante la contracción, aumentando así la fuerza de contracción – efecto inotrópico positivo.
- En consecuencia, hay un aumento del gasto cardíaco y de la perfusión renal. Un buen suministro de sangre al riñón disminuye la liberación de renina. Esto resta importancia a la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) que hace que se excrete más líquido en el cuerpo a través de la orina. Una disminución del volumen sanguíneo alivia la carga de trabajo del corazón.

- Otro mecanismo de este fármaco es disminuir la carga de trabajo del corazón y ralentizar la relajación de las células. Por tanto, este fármaco puede incrementar la fuerza de la contractilidad sin incrementar la tasa de contracción (efecto cronotrópico negativo).

Indicaciones

- Indicado principalmente para disminuir la carga de trabajo del corazón y aliviar la IC.
- La digoxina está especialmente indicada para el aleteo auricular, la fibrilación auricular y la taquicardia auricular paroxística.

Niños

- Se usa ampliamente en el tratamiento de defectos cardíacos en niños, pero el margen de seguridad para la dosificación del fármaco es pequeño, por lo que la enfermera debe recalcular y volver a validar la dosis con otra enfermera antes de la administración.
- El nivel sérico de digoxina y los signos de toxicidad por digitálicos deben controlarse cuidadosamente.

Adultos

- Este grupo de edad debe recibir educación sobre las manifestaciones que deben notificarse que significan toxicidad por fármacos.
- Además, se advierte a los adultos contra la utilización de diferentes marcas de digoxina, ya que las diferencias en la biodisponibilidad pueden aumentar la posibilidad de toxicidad.
- Es importante que se les enseñe a estos pacientes cómo tomar su propia frecuencia cardíaca y evaluar su regularidad.
- No se ha establecido la seguridad de este medicamento para mujeres embarazadas. En cuanto a las mujeres lactantes, aunque la digoxina pasa a la leche materna, no se ha asociado con efectos adversos en los recién nacidos, pero se sigue teniendo precaución.

Adultos mayores

- Los adultos mayores son más susceptibles a la toxicidad del fármaco debido a condiciones subyacentes que interferirían con el metabolismo y la excreción del fármaco.
- Siempre se debe controlar la función renal y hepática.
- Se debe instruir a los familiares sobre cómo tomar la frecuencia cardíaca y evaluar su regularidad.
- Se debe prestar especial atención a otros medicamentos que toman los pacientes adultos mayores, así como a sus terapias alternativas.

Farmacocinética

Ruta	Comienzo	Cima	Duración
Oral	30-120 min	2-6 h	6-8 días
IV	5-30 min	1-5 h	4-5 días
TI / 2: 30-40 h Metabolismo: N / A Excreción: orina (sin cambios)			

Contraindicaciones y precauciones

- Alergia a cualquier componente de la preparación digital . Previene reacciones de hipersensibilidad graves.
- Taquicardia o fibrilación ventricular . Estas son arritmias potencialmente mortales y deben tratarse con otro fármaco.
- Bloqueo cardíaco (síndrome del seno enfermo) . Puede empeorar por el efecto del fármaco en la reducción de la conducción a través del nódulo AV

- Estenosis subaórtica hipertrófica idiopática (IHSS). La obstrucción del tracto de salida a la aorta puede resultar del aumento de la fuerza de contracción y esto puede conducir a otros problemas graves.
- Infarto agudo de miocardio (IM). El aumento de la fuerza de contracción puede dañar más los músculos del corazón.
- Insuficiencia renal . El fármaco se excreta a través de la orina y la insuficiencia renal existente puede contribuir al desarrollo de la toxicidad del fármaco.
- Embarazo y lactancia . Puede causar efectos adversos potenciales al feto o al recién nacido.

Efectos adversos

- SNC: dolor de cabeza, debilidad, somnolencia, cambios en la visión (lo más comúnmente informado es ver un halo amarillo alrededor de los objetos)
- CV: arritmias
- GI: malestar gastrointestinal, anorexia
- ¡ALERTA DE ENFERMERÍA! Signos y síntomas de toxicidad por digitálicos : anorexia, náuseas , vómitos , malestar, depresión , ritmos cardíacos irregulares (por ejemplo, bloqueo cardíaco, arritmias cardíacas y taquicardia ventricular)

Interacciones

- Fab inmune a digoxina o DigiFab : antídoto; estos anticuerpos se unen a moléculas de digoxina, por lo que no están disponibles en el sitio de acción. Se utiliza cuando la digoxina sérica es $> 10 \text{ ng / ml}$ y el potasio sérico es $> 5 \text{ mEq / L}$.
- Verapamilo , amiodarona , quinina , eritromicina , tetraciclina, ciclosporina : aumento de los efectos terapéuticos y tóxicos de la digoxina. La combinación de digoxina con cualquiera de estos fármacos justificaría una disminución de la dosis de digoxina para prevenir la toxicidad.
- Diuréticos que pierden potasio : mayor riesgo de arritmias cardíacas
- Hormonas tiroideas, metoclopramida, penicilamina : disminución de los efectos terapéuticos de la digoxina. Es importante aumentar la dosis de digoxina.
- Colestiramina, carbón, colestipol, antiácidos, bleomicina, ciclofosfamida, metotrexato : disminución de la absorción de digoxina. En este

caso, la digoxina debe tomarse de 2 a 4 horas después de tomar cualquiera de estos medicamentos.

- Hierba de San Juan, psyllium: disminución del efecto terapéutico de la digoxina
- Ginseng, espino, regaliz: mayor riesgo de toxicidad por digoxina

4.2 Fármacos antiarrítmicos

Los fármacos antiarrítmicos forman un grupo muy heterogéneo de sustancias que se caracterizan por suprimir o prevenir las alteraciones del ritmo cardíaco a concentraciones a las que no ejercen efectos adversos sobre el latido sinusal normalmente propagado. En la actualidad, continúan siendo el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con arritmias, aunque diversas estrategias eléctricas (desfibriladores, marcapasos y técnicas de ablación) y quirúrgicas pueden reemplazarlos en determinados grupos de pacientes.

Las alteraciones del ritmo cardíaco son el resultado de anomalías en:

- a) la génesis del impulso cardíaco (alteraciones del automatismo)
- b) la secuencia de activación del miocardio (alteraciones de la conducción o reentrada).

Estas anomalías del automatismo o de la conducción del impulso cardíaco pueden ser desencadenadas bien por cambios en los mecanismos iónicos responsables de la génesis o el mantenimiento de los potenciales de acción cardíacos; bien por alteraciones de tipo anatómico-funcional (p. ej., cardiopatía isquémica, hipertrofia ventricular o fibrosis). En este capítulo se explicarán los conceptos básicos de la electrofisiología cardíaca del miocardio sano y enfermo, los mecanismos desencadenantes de las arritmias cardíacas y, por último, la farmacología de los agentes antiarrítmicos utilizados actualmente en la prevención y supresión de las arritmias cardíacas.

Los fármacos antiarrítmicos se utilizan para tratar las arritmias cardíacas. Su principal función es suprimir o prevenir las alteraciones del ritmo cardíaco.

Este grupo de fármacos se usan para tratar:

- Arritmias
- Fibrilación auricular o ventricular
- Taquicardias
- Flutter o aleteo auricular
- Extrasístoles

Estos medicamentos pueden usarse de forma puntual para tratar episodios de crisis o de manera prolongada y continuada para evitar la aparición de dichas crisis.

Los preparados de digital (como la digoxina) se prescriben para tratar arritmias auriculares, ya que enlentecen la transmisión de los impulsos bio-eléctricos generados en la aurícula. Es especialmente útil si la arritmia está causando insuficiencia cardíaca, ya que hace latir mejor el corazón.

La quinidina enlentece la generación y la transmisión de los impulsos bio-eléctricos generados en la aurícula. Se usa también en arritmias auriculares: fibrilación, flutter y taquicardia paroxística supraventricular (TPSV).

Los fármacos β -bloqueantes actúan bloqueando muchos efectos de la adrenalina en el cuerpo, en particular el efecto estimulante sobre el corazón. El resultado es que el corazón late más despacio y con menos fuerza, por enlentecerse la velocidad a la que los impulsos viajan desde el nódulo sinusal al resto del corazón. Pueden producir una sensación de fatiga, cansancio y letargia que limita mucho su uso. Algunos de ellos pueden disminuir los niveles del colesterol "bueno" o HDL.

Los bloqueantes de los canales del calcio impiden la entrada de calcio en las células. Esto disminuye la tendencia de las arterias pequeñas a estrecharse, y también disminuyen la frecuencia y la fuerza de contracción del corazón, con lo que disminuyen sus necesidades de oxígeno y nutrientes. Dos bloqueantes de los canales del calcio (verapamilo y diltiazem) se emplean para tratar arritmias.

Clasificación de los calcioantagonistas, dosis y duración de la acción.

Aumenta la frecuencia cardíaca, por lo que se usa en arritmias lentas o bradicardias. Amiodarona, aprindina, propafenona, mexiletina, etc. son una serie de medicaciones antiarrítmicas que se le pueden prescribir. Consulte con su médico las ventajas e inconvenientes de estas medicaciones.

Los antiarrítmicos son el conjunto de drogas utilizadas en el tratamiento de diferentes arritmias cardíacas (extrasístoles, taquicardias, fibrilación, flutter.) En general actúan modificando el automatismo, los períodos refractarios y la velocidad de conducción de las células cardíacas. Se indican para:

- a) terminar o controlar un episodio de arritmia.
- b) prevenir la recurrencia de una arritmia y c) prevenir la aparición de arritmias graves, en situaciones específicas

Los digitálicos, a los que se dedica un capítulo aparte, no son antiarrítmicos, pero se los menciona por ser de indicación frecuente en diferentes arritmias supraventriculares. En general la acción antiarrítmica de las distintas drogas se debe

- a: 1. La supresión de una actividad automática anormal
- 2. La abolición de un circuito de reentrada, mediante la modificación de períodos refractarios o de velocidades de conducción.

A. Clasificación de drogas antiarrítmicas La más conocida es aquella que divide los antiarrítmicos de acuerdo al efecto que producen en el potencial de acción de las células cardíacas "in vitro", clasificándose en las siguientes clases:

Clase I: Corresponde a las drogas que inhiben el canal sódico, disminuyendo la velocidad de ascenso de la fase 0 del potencial de acción ($dV/dt \text{ max.}$). Esta clase puede ser

subdividida en 3 categorías de acuerdo a su efecto sobre la duración del potencial de acción.

Clase I-A: Prolongan la duración del potencial de acción. (Ej.: Quinidina) Manual de Arritmias, 2009 - Dr. Alejandro Fajuri 2

Clase I-B: Acortan la duración del potencial de acción. (Ej.: Lidocaina)

Clase I-C: No modifican sustancialmente la duración del potencial de acción. (Ej.: Flecainida)

Clase II: Constituida por los betabloqueadores, que básicamente disminuyen la velocidad de depolarización diastólica (fase 4) de las fibras de conducción lenta, disminuyendo el automatismo sinusal, aumentando el período refractario y disminuyendo la velocidad de conducción del nodo AV.

Clase III: Los antiarrítmicos de esta clase prolongan la duración del potencial de acción, sin efectos sobre el canal sódico.(Ej.: Amiodarona, Sotalol) Clase IV: Corresponde a los Bloqueadores de Calcio que actúan sobre los potenciales de acción de las fibras de conducción lenta (Ej.: Verapamil), disminuyendo su velocidad de conducción y aumentando sus períodos refractarios. Las drogas antiarrítmicas también pueden clasificarse de acuerdo a su acción sobre las velocidades de conducción en el sistema éxito conductor:

- a. Drogas que enlentecen la conducción nodal: Digital, Verapamil, Amiodarona, B-bloqueadores.
 - b. Drogas que enlentecen la conducción infrahisiana: Antiarrítmicos clase I-A: Quinidina.
 - c. Drogas que enlentecen tanto la conducción nodal como la infrahisiana: clase IC: Flecainida.
- B. Clasificación de antiarrítmicos de acuerdo a objetivos terapéuticos A continuación se hace un listado de las indicaciones más frecuentes de los antiarrítmicos de uso habitual:

C. Para suprimir taquicardias sostenidas. TPSV: Amiodarona, Verapamil, Digital, Adenosina. T.V.: Lidocaina i.v. (durante isquemia miocárdica) y Amiodarona i.v.

D. Para deprimir la conducción aurículo ventricular. (Ej.: F.A. crónica): Digitálicos, Betabloqueadores, Verapamil, Amiodarona.

E. Para suprimir extrasístoles y prevenir taquicardias. Quinidina y Flecainida: Supraventriculares (SV) y ventriculares (V); Lidocaina: Extrasístoles y taquicardias ventriculares, asociados a isquemia miocárdica. Amiodarona: Todos los niveles: SV y V Betabloqueadores: Todos los niveles: SV y V. Verapamil: Taquicardias supraventriculares.

F. Efectos no deseados de los antiarrítmicos Cuando se utilizan drogas antiarrítmicas debe tenerse presente que, en la mayoría de los casos, los niveles terapéuticos están cercanos a los niveles tóxicos y que todas ellas pueden tener efectos pro-arrítmicos.

- Antiarrítmicos Clase I: Prolongan los períodos refractarios y enlentecen la conducción en aurículas, ventrículos y en sistema His Purkinje. Como consecuencia, pueden inducir taquicardias ventriculares polimorfos (Torsade de Pointes); en el caso específico de la Quinidina, por su efecto vagolítico puede enlentecer la frecuencia auricular durante flutter auricular con mejoría de conducción nodal y observarse conducción I:I.

4.3 Fármacos antitusígenos

Es un mecanismo de defensa.

Provoca un estímulo hacia el Centro Tusígeno, generando una respuesta de contracción, dando una salida brusca de aire, (tos).

La tos consta de tres fases consecutivas:

Inspiración profunda. Compresión con aumento de presión intratorácica (contracción de músculos respiratorios contra glotis cerrada y relajación diafragmática).

Expulsión dinámica con glotis abierta y alto flujo espiratorio (>12 l/seg).

TIPOS DE LA TOS

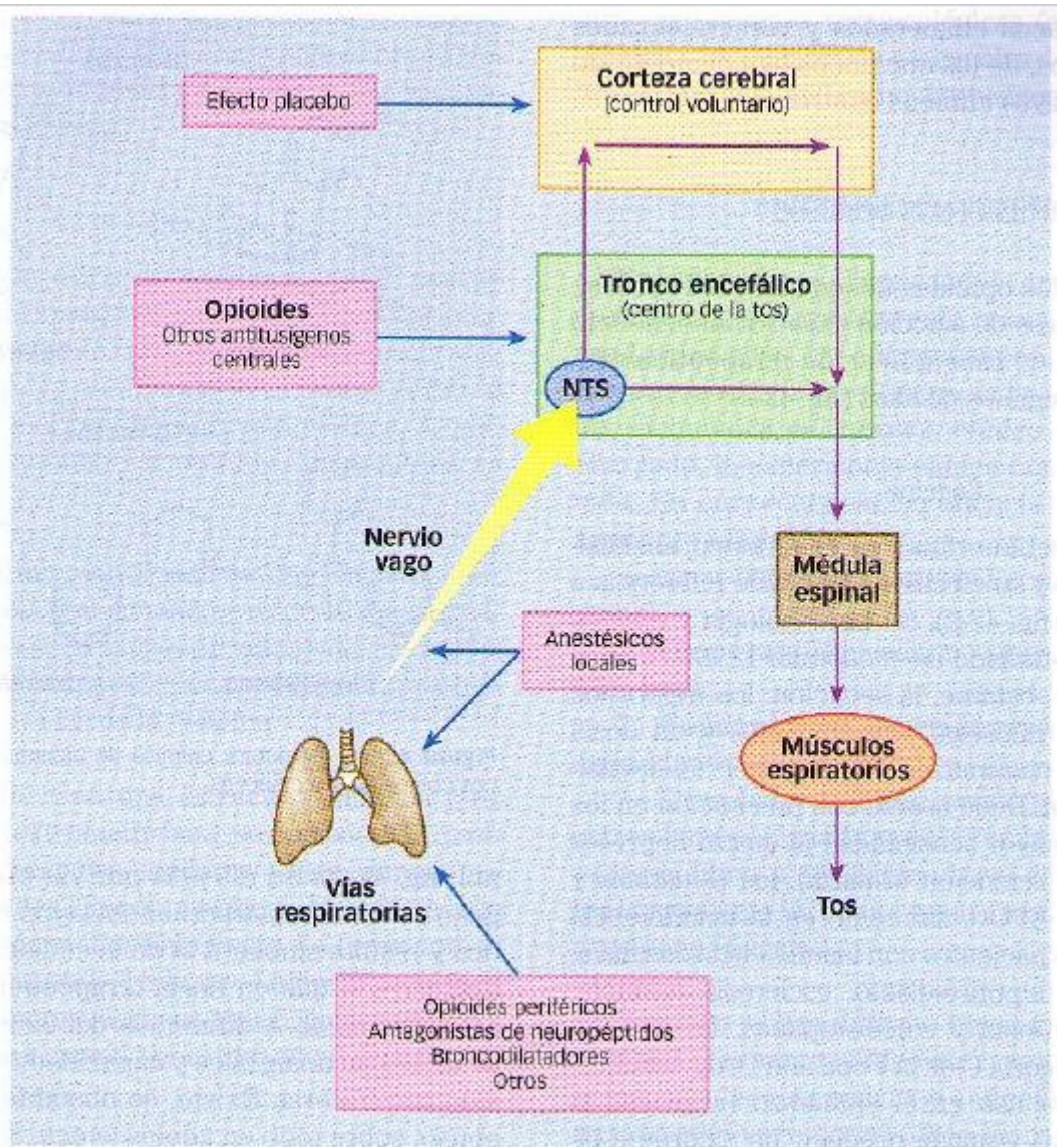
Aguda: Es aquella que dura menos de 3 semanas.

Sub-aguda: Es la que dura entre 3 semanas y 8 semanas.

Crónica: También llamada tos persistente, es la que dura mas de 8 semanas.

Vía aferente de la tos: El estímulo activa a los receptores sensoriales de las zonas tusígenas los cuales mediante los nervios trigemino, glosofaríngeo, vago y laríngeo superior envían una señal al centro tusígeno.

Vía eferente de la tos: El centro tusígeno crea un respuesta ante el estímulo de las zonas tusígenas esta es enviada mediante los nervios: laríngeo inferior, nervio frenico y los nervios raquídeos dando como resultado el mecanismo de la tos.



Fármacos antitusígenos.

Los fármacos antitusígenos, son aquellos capaces de reducir la frecuencia e intensidad de la tos. Clásicamente los fármacos antitusígenos se clasifican en dos tipos: de *acción central* (depresión del centro de la tos) y de *acción periférica* (fuera del SNC).



Alcaloides derivados del opio

Codeína

Es un antitusígeno de acción central, que actúa deprimiendo el centro de la tos. Sirve de patrón comparativo para el resto de antitusígenos. Tiene una acción analgésica baja o moderada, aunque asociado a analgésicos no opiáceos (ácido acetilsalicílico, paracetamol) potencia el efecto. Está indicado en el tratamiento de la tos improductiva.

La Academia Americana de Pediatría considera que en dosis terapéuticas es compatible con la lactancia. Puede provocar estreñimiento, somnolencia, potenciación de los efectos del alcohol y, a dosis elevadas, depresión del sistema nervioso central. En ancianos, los efectos adversos pueden manifestarse más acusados, por ello, se recomiendan dosis menores con períodos más largos de tratamiento.

Dextrometorfano

Actúa a nivel central, deprimiendo la actividad del centro bulbar de la tos. Su eficacia es comparable a la de codeína y no produce depresión respiratoria ni del sistema nervioso

central. Carece de acción analgésica y su capacidad adictiva es mínima. Es considerado por muchos autores el fármaco de elección, sobre todo en niños y cuando es preciso evitar el efecto sedante. Está indicado en el tratamiento de la tos improductiva, en todas sus posibles variantes: tos irritativa, tos nerviosa, tos consecutiva a afecciones de las vías respiratorias (bronquitis, tuberculosis, edema pulmonar, traqueobronquitis), sarampión o tos ferina. Es el antitusivo de elección en embarazo y se ignora si es excretado con la leche materna

Dihidrocodeína

No presenta ventajas en cuanto a capacidad antitusígena frente a codeína, pero sus efectos secundarios de farmacodependencia son escasos. Está indicada en casos de tos improductiva y posee una ligera acción analgésica .

Dimemorfanol

Deprime la actividad del centro de la tos. Está indicado en casos de tos seca no productiva y tos paroxística. Su perfil es similar al de dextrometorfanol. Está contraindicado en lactancia y embarazo.

Folcodina

Es un derivado de la morfina, al igual que codeína y dihidrocodeína. Su actividad antitusígena es comparable a la de codeína, aunque algo más duradera. Carece de acción analgésica. Entre sus posibles efectos secundarios ocasionales cabe citar molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos y estreñimiento), sedación y somnolencia. Está contraindicado en lactancia y embarazo.

Noscapina

Es un alcaloide del opio con estructura benciliosquinolínica. Por ello carece de la acción analgésica que presentan los derivados de la morfina. Su eficacia antitusígena es comparable a la de codeína y no deprime la respiración. Sus efectos secundarios y contraindicaciones son, básicamente, los mismos que los de folcodina.

Fármaco	Biodisponibilidad oral (%)	t _{1/2} (horas)	UPP (%)	Duración (horas)	Dosis equianalgésicas a 10 mg morfina i.m.	
					im	po
Morfina	25	2-3	35	3-6	10	30-60
Heroína	25	0.1	35	3-6	5	20
Codeína	50	2-4	7	4	130	75
Metadona	90	15-40	80	4-6	10	20
Dextropropoxifeno	60	6-12	78	4-6	-	130
Petidina	50	3-5	70	2-4	100	300
Fentanilo	90 (td)	2-7	83	1	0.2	-
Tramadol	68	6	4	4-6	100	100
Buprenorfina	50 (sl)/90 (td)	3-5	96	6-8	0.3	0.8 (sl)
Pentazocina	40	4-5	65	3-4	60	150

t_{1/2} = tiempo de semivida de eliminación; UPP = unión a proteínas plasmáticas; po = vía oral; im = vía intramuscular; sl = vía sublingual; td = vía transdérmica

NO OPIÁCEOS

Clofedanol (clofedanol)

La acción antitusígena la ejerce deprimiendo la actividad del centro de la tos. Posee leves efectos anticolinérgicos, reduce la secreción bronquial y ejerce una acción anestésica local.

Entre sus posibles efectos secundarios se citan: trastornos gastrointestinales, anorexia, náuseas, vómitos, insomnio, irritabilidad y alucinaciones. Está contraindicado en lactancia y embarazo.

Cloperastina

Antihistamínico con modesta actividad antitusígena (acción central). Se utiliza en el tratamiento sintomático de la tos no productiva de cualquier etiología. Entre sus efectos secundarios se citan: sedación (a dosis altas) e incremento de peso. Está contraindicado en pacientes con depresión respiratoria, insuficiencia respiratoria o asma severos, así como en lactancia y embarazo.

Levodropropizina

Su mecanismo de acción es a nivel periférico (traqueobronquial). Reduce la estimulación aferente vagal. Su efecto antitusivo a nivel central es 10 veces menor que el de la codeína.

En estudios realizados en animales se ha observado una actividad espasmolítica, antialérgica y anestésica local. Está indicado en el alivio sintomático de la tos no

productiva. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave. No se recomienda en embarazo ni en lactancia, así como en niños menores de 2 años.

Oxolamina

Tiene actividad antiinflamatoria específica de las vías respiratorias, con acción broncoespasmolítica y antitusígena. Actúa sobre la flogosis disminuyendo la tos y la irritación espástica bronquial.

Está indicado en el tratamiento de bronquitis, bronquitis asmática, laringotraqueítis, patologías respiratorias causadas por exposición al frío, tos del fumador, tos ferina, etc. Está contraindicado en embarazo y lactancia. Sus efectos adversos pueden ser: anorexia y sequedad bucal.

Fominobeno

Es un antitusivo y estimulante respiratorio no narcótico, indicado en el alivio sintomático de la tos de cualquier tipo, ya sea irritativa, nocturna, infantil o del fumador. También se administra en el tratamiento de las bronquitis, del cor pulmonale, en la prevención de la tos postoperatoria y en la protección contra la depresión respiratoria postoperatoria. Está contraindicado en caso de epilepsia y no se recomienda en embarazo, lactancia y niños. En ancianos debe usarse con precaución.

4.4 Fármacos diuréticos

Los diuréticos son uno de los grupos farmacológicos más utilizados en la práctica clínica habitual. El conocimiento de sus peculiaridades farmacocinéticas y farmacodinámicas, que además pueden verse modificadas en las situaciones clínicas donde su uso está indicado, resultan fundamentales para conseguir un uso eficiente de los mismos. En los próximos párrafos, se describirán aquellos puntos críticos que pueden limitar su efecto clínico, y cuyo reconocimiento puede ayudar a optimizar su uso.

Finalmente hablaremos brevemente de otras indicaciones de los diuréticos, como en el tratamiento de la hipertensión o la formación de litiasis.

Características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los diuréticos.

Farmacocinética

Todos los diuréticos, a excepción de la espironolactona, eplerenona y de un nuevo bloqueante mineralcorticoide no esteroideo (la finerenona, actualmente en evaluación en ensayos clínicos), necesitan alcanzar el espacio luminal para actuar. El filtrado glomerular tiene un papel menor en la llegada de diuréticos dentro del compartimento urinario, por su extensa unión de los diuréticos a proteínas.

Los diuréticos llegan al espacio luminal utilizando unos transportadores orgánicos ácidos (diuréticos de asa, tiacida y acetazolamida) o básicos (amiloride y triamterene) presentes en el túbulo contorneado proximal, en concreto en su segmento S2. Por ello en situación de acidosis metabólica (por uremia o por otros motivos) o en pacientes con hiperuricemia, la entrada al túbulo de los diuréticos de asa, tiacídicos y acetazolamida puede estar disminuida por competencia con presencia de moléculas ácidas. Paralelamente en situación de alcalosis metabólica la llegada de triamterene o amiloride puede estar limitada. Algunos fármacos, como los AINEs, algunos antibióticos o antivirales pueden interaccionar con estos transportadores y reducir la entrada de los diuréticos al interior del túbulo.

La furosemida, el diurético de asa más ampliamente utilizado, tiene una biodisponibilidad oral muy impredecible, oscila entre el 10-100% en condiciones fisiológicas. Este hecho explica la discordancia en la respuesta obtenida ante la misma dosis entre distintos pacientes, así como la diferente respuesta en un mismo paciente cuando la vía de administración es intravenosa u oral. El otro diurético de asa comercializado en España, la torasemida tiene una biodisponibilidad oral de 80-100%. Este dato justifica que algunos estudios hayan observado menor número de reingresos al alta domiciliaria después de un episodio de insuficiencia cardiaca en pacientes tratados con torasemida oral frente a los tratados con furosemida oral [1]. Como se observa en la (Tabla 1), las tiacidas tienen en general una biodisponibilidad oral bastante predecible, lo que justifica que no exista presentación parenteral para este grupo farmacológico.

La vida media de los diuréticos determina la frecuencia de su administración. Entre las tiacidas, hay dos de ellas con vida media suficiente para ser administradas solo una vez al

día: indapamida (15-25 horas) y clortalidona (24-55 horas), mientras que otras como la hidroclorotiacida (2.5 horas) y la clorotiacida (1.5 horas) deberían ser administradas dos o tres veces al día. La vida media de los diuréticos de asa varía entre las 2 horas de la furosemida, y las 4 horas de la torasemida. Esta vida media puede verse alargada en situaciones de ERC o insuficiencia hepática [2] [3]. Actualmente no disponemos de un diurético de asa de larga acción.

Farmacodinámica

La relación entre la llegada de un diurético a su sitio de acción y su acción diurético-natriurética viene determinada por su farmacodinámica. La curva dosis respuesta de los diuréticos está dibujada en la (Figura 1). Esta curva es válida para todos los tipos de diuréticos.

Varias características farmacodinámicas de los diuréticos son clínicamente importantes. Existe un umbral mínimo en la concentración tubular del diurético necesario para obtener respuesta, y un umbral máximo a partir del cual no se va a conseguir un mayor efecto. La dosis efectiva debería estar entre el umbral mínimo y el umbral máximo. En situaciones fisiológicas, una dosis de 40 mg (2 ampollas) de furosemida es la dosis diurético-natriurética efectiva, y consigue la excreción de 200-250 mEq/l de sodio (20% del sodio filtrado) y de 3-4 litros de agua en un periodo de tres a cuatro horas. Teóricamente, una reducción en el filtrado glomerular y por tanto una reducción de la cantidad de agua y del sodio filtrado, podría limitar la respuesta máxima obtenida. Sin embargo, mecanismos compensadores existentes en situación de disminución del filtrado glomerular, como son un aumento de fluido procedente del túbulo contorneado proximal y una sobreexpresión de los transportadores tanto en el asa de Henle como en el túbulo distal, preservan, con alguna limitación, la respuesta diurética incluso en pacientes con descenso severo del FG. En esta situación se puede conseguir una respuesta diurética aceptable siempre que el diurético alcance el túbulo en concentración suficiente. Así, algunos estudios han mostrado que en pacientes con $FG < 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$, la respuesta natriurética máxima (20% del Na filtrado) se puede alcanzar con una dosis de furosemida intravenosa de 160-200 mg o una dosis de torasemida oral de 80-100 mg. Algunas situaciones concomitantes

como presencia de síndrome nefrótico o insuficiencia cardíaca puede limitar esta respuesta.

Tolerancia diurética

La eficacia de los diuréticos va disminuyendo con las dosis sucesivas, a este fenómeno se le ha llamado tolerancia. Se han descrito dos formas de tolerancia a los diuréticos, la tolerancia a corto plazo que se refiere a la respuesta compensatoria funcional renal en las horas siguientes a la administración de la primera dosis del diurético mediado por el sistema simpático y el sistema renina-angiotensina, y la tolerancia a largo plazo, que se refiere a una respuesta compensatoria morfológica, mediada por la hipertrofia de los segmentos distales de la nefrona. En ambos casos durante las horas siguientes a la desaparición del efecto del diurético, aparece un efecto antinatriurético tanto más intenso cuanto mayor ha sido la depleción de volumen inducida y mayor es la ingesta de sodio y agua, que finalmente llegan al túbulo, donde son *¿sobreabsorbidos¿*. Este efecto puede contrarrestar completamente el efecto natriurético conseguido por el diurético, y anular el balance negativo, si dosis repetidas de diuréticos no son administradas.

Se han descrito varias estrategias para reducir el fenómeno de tolerancia a los diuréticos, entre ellas,

1. Restricción de la sal y líquidos en la dieta para prevenir la retención de sal post-diurética.
2. Administrar varias dosis diarias de furosemida, reduciendo el intervalo entre las dosis.
3. Añadir otra clase de diurético, sobre todo si son de larga vida media (eg. Clortalidona) que limite el efecto de la tolerancia a largo plazo entre la administración de las dosis.
4. Evitar suspender el diurético de forma abrupta.
5. Prevenir o revertir la alcalosis metabólica inducida por el diurético.

Resistencia diurética

La resistencia diurética define la situación en la que un paciente con sobrecarga hidrosalina no responde al tratamiento diurético. En la (Tabla 2), se han listado algunas de las situaciones clínicas que limitan la respuesta renal a los diuréticos e inducir resistencia a los mismos. Algunas de estas circunstancias realmente no suponen una verdadera resistencia a los diuréticos: la falta de adherencia a la restricción de agua y sal, la mala adherencia al tratamiento diurético, o incluso un diagnóstico incorrecto de sobrecarga de volumen como en el caso de linfedema o los edemas por fármacos dihidropiridínicos. Otras sí lo son, como el uso de concomitante de AINEs, no haber alcanzado la dosis mínima efectiva en situación de ERC, o haber empleado la furosemida por vía oral en lugar de por vía intravenosa, sobre todo en paciente con marcado edema en la pared abdominal o con mala biodisponibilidad individual. Su reconocimiento y corrección pueden transformar una situación de refractariedad a una situación de respuesta.

Finalmente hay otras situaciones clínicas muy evolucionadas en las que la optimización del tratamiento diurético no conlleva mejoría de la situación y suponen una verdadera resistencia a los diuréticos. Entre ellas la situación de ERC avanzada, la tolerancia a los diuréticos o la importante disminución del volumen circulante eficaz existente en situaciones tales como la insuficiencia cardíaca, la hipertensión portal o el síndrome nefrótico. Estas situaciones serán tratadas con más detenimiento en los próximos párrafos de este capítulo.

El uso de terapia combinada para bloquear secuencialmente más de un sitio en la nefrona, y así causar una interacción sinérgica entre diuréticos, puede ser una estrategia a considerar cuando la respuesta diurética no es la esperada. Así, la asociación de una tiacida puede potenciar considerablemente el efecto diurético de la furosemida. La asociación de la espironolactona no tiene un efecto diurético tan marcado, aunque puede contrarrestar el efecto hipokalemizante de la furosemida.

La acetazolamida es el único inhibidor de la anhidrasa carbónica con efecto diurético. Aunque actúa en el segmento proximal donde se absorbe la mayor parte del Na, su efecto diurético neto es mínimo por la múltiple compensación distal. Sin embargo, la acetazolamida puede corregir la alcalosis metabólica generada por el diurético de asa, y

cuando se da junto a un diurético de asa y espironolactona/tiacida de forma secuencial su efecto diurético puede ser muy intenso.

Es importante destacar que tanto los diuréticos tiacídicos, los diuréticos proximales, como los inhibidores mineralcorticoides son exclusivamente de posología oral, y necesitan cierto tiempo para alcanzar el túbulo, a diferencia de los diuréticos de asa que cuando se administran parenteralmente llegan rápidamente. Por ello, para conseguir una verdadera sinergia, los diuréticos orales deben ser administrados varias horas antes, para que cuando los diuréticos de asa lleguen, estén activos.

Estrategia diurética en estados edematosos

El mecanismo de acción de los diuréticos en las situaciones clínicas de sobrecarga de volumen, como la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal, el síndrome nefrótico o la hipertensión portal, no coincide con su mecanismo de acción en sanos. Conocerlo es fundamental para ofrecer el tratamiento deplectivo óptimo en cada situación.

4.5 Broncodilatadores

Los broncodilatadores son fármacos que causan la dilatación de los bronquios y los bronquiolos de los pulmones, provocando una disminución en la resistencia aérea y permitiendo así el flujo de aire.



Existen tres grupos de fármacos usados como broncodilatadores:

Agonistas adrenérgicos: los agonistas selectivos de los receptores adrenérgicos β_2 , como el salbutamol o la terbutalina, son los agonistas β_2 de acción corta más seguros y eficaces frente al

asma. Siempre que sea posible, se evitarán los agonistas β_2 menos selectivos.

- **Anticolinérgicos** (antimuscarínicos): bromuro de ipratropio, de acción corta, y bromuro de tiotropio, de acción prolongada.

- **Teofilina:** es de acción prolongada y se utiliza para el asma y la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) estable.

Los broncodilatadores de acción corta se utilizan para el rápido alivio de crisis por broncoconstricción. Los broncodilatadores de acción prolongada ayudan a controlar y prevenir la aparición de síntomas.

Es el grupo de medicamentos que todos los pacientes con asma bronquial deben tener siempre a mano para utilizar como medicación de rescate cuando sea preciso. La administración de agonistas beta-adrenérgicos de acción corta, de 10 a 15 minutos antes de hacer ejercicio, es el tratamiento de elección de los pacientes que padecen asma después de realizar un esfuerzo. Según la gravedad del asma, sólo la intermitente (en la que los síntomas son esporádicos) puede tratarse exclusivamente con agonistas beta-2 adrenérgicos de acción corta. En los demás casos se utilizan cuando además de tomar otros tratamientos de forma diaria (medicación controladora), hay reagudizaciones o crisis de asma, o cuando se presentan síntomas aislados.

Nombre Comercial Salbutamol (Albuterol):

Mecanismo de acción :Relaja el músculo liso bronquial al estimular en forma selectiva los receptores B₂ adrenérgicos; disminuyen la resistencia de las vías respiratorias, inhibe la liberación de mediadores espasmogénos e inflamatorios de los mastocitos pulmonares como la histamina, leucotrienos y prostaglandina; disminuyen la permeabilidad microvascular e inhiben a la fosfolipasa A₂.

Reacciones adversas: nerviosismo temblores mareos dolor de cabeza taquicardia sangrado por la nariz náuseas aumento o disminución del apetito dificultad para quedarse o permanecer dormido, palidez.

Atropina:

Mecanismo de acción: Reduce la contracción de la musculatura lisa y la secreción glandular, mediante el bloqueo de los receptores M de la acetilcolina.



Reacciones adversas: Sequedad de la boca Visión borrosa, Alteración del gusto, Vómito, Disfagia, estreñimiento, retención urinaria, midriasis,

fotofobia, palpitaciones, cefalea, confusión mental, somnolencia.

Bromuro de ipratropio:

Mecanismo de acción: Antagonista competitivo de receptores muscarínicos de acetilcolina. Muestra una gran potencia sobre los receptores bronquiales, tanto administrado por vía intravenosa como por inhalación, pero no produce taquicardia. Inhibe la broncoconstricción refleja tras realizar ejercicio, en la inhalación de aire frío y como respuesta temprana a antígenos inhalados. Además, también revierte la broncoconstricción inducida por agonistas colinérgicos inhalados.

Reacciones adversas: nerviosismo, mareos, somnolencia, cefalea (dolor de cabeza), malestar estomacal, estreñimiento, sensación de sequedad en la boca o irritación en la garganta, malestar estomacal, visión borrosa.

Efedrina:

Mecanismo de acción: Estimula los receptores beta-2 adrenérgicos en los pulmones para relajar el músculo liso bronquial; alivia el broncoespasmo, aumenta la capacidad respiratoria. Actúa sobre los receptores alfa adrenérgicos de los vasos sanguíneos de la mucosa nasal; produce vasoconstricción, lo que origina descongestión nasal. La efedrina se absorbe en forma rápida luego de su administración oral, intramuscular o subcutánea. Se metaboliza en el hígado y se elimina por vía renal.

Reacciones adversas: cianosis, dolor en el pecho, convulsiones, fiebre, taquicardia, cefaleas, alucinaciones, hipertensión, náuseas o vómitos, ansiedad, nerviosismo, dilatación de pupilas (midriasis) o visión borrosa no habituales, debilidad severa o temblores.

Fenoterol:



Mecanismo de acción: Relaja el músculo liso bronquial al estimular los receptores B2 adrenérgicos; disminuyen la resistencia de las vías respiratorias, inhibe la liberación de mediadores espasmogénos e inflamatorios de los

mastocitos pulmonares como la histamina, leucotrienos y prostaglandina.

Reacciones adversas: Temblor fino de músculo esquelético, particularmente de manos, cefalea, calambres musculares transitorios, palpitaciones, vasodilatación periférica con taquicardia.

Oxitropio:

Mecanismo de acción: El bromuro de oxitropio es muy parecido al bromuro de ipratropio.

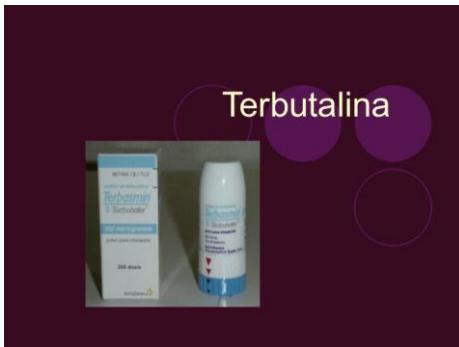
Mecanismo de acción: el bromuro de oxitropio antagoniza los efectos de la acetilcolina al bloquear los receptores muscarínicos. Este bloqueo ocasiona una reducción en la síntesis de la guanosina monofosfato, sustancia que en las vías respiratorias reduce la contractilidad de los músculos lisos.

Reacciones adversas: El bromuro de oxitropio en aerosol o administrado mediante un nebulizador produce, ocasionalmente, algunos efectos adversos siendo la boca seca el más frecuente, se han descrito ocasionalmente accesos de tos, hinchazón en la boca y la cara. El bromuro de oxitropio puede aumentar la presión intraocular exacerbando una hipertensión ocular. Si el fármaco entra en contacto accidentalmente con los ojos, puede producir irritación dolor ocular, midriasis.

Terbutalina:

Mecanismo de acción: La terbutalina es un agonista selectivo de los receptores β_2 . A nivel bronquial su estimulación produce relajación de la musculatura lisa y broncodilatación. A nivel de la vasculatura del músculo liso producen vasodilatación pudiendo disminuir de forma leve la tensión diastólica.

Reacciones adversas: En caso de sobredosificación pueden aparecer cefalea, ansiedad, temblores, calambres musculares, palpitaciones, y ocasionalmente hipotensión. Analíticamente puede aparecer hiperglicemia. El tratamiento de los casos leves y moderados consiste en disminuir la dosis. En casos severos, tratamiento sintomático y corrección de las alteraciones analíticas.



Salbutamol:

Mecanismo de acción: Agonista selectivo β_2 -adrenérgico. En dosis terapéuticas actúa en el nivel de los receptores β_2 -adrenérgicos de la musculatura bronquial y uterina, con escasa o ninguna acción en

los receptores β_1 -adrenérgicos de la musculatura cardíaca.

Reacciones adversas: Muy raramente reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, hipotensión y shock. En casos aislados, calambres musculares transitorios.

Teofilina:

Mecanismo de acción: Broncodilatador: los mecanismos propuestos incluyen inhibición de los efectos de las prostaglandinas en el músculo liso, bloqueo de los receptores de la adenosina e inhibición de la liberación de histamina y leucotrienos en los mastocitos. Estimulante respiratorio (teofilina): actúa principalmente por estimulación del centro respiratorio medular. Aumenta la sensibilidad del centro respiratorio a las acciones estimulantes del dióxido de carbono y aumenta la ventilación alveolar, reduciendo así la severidad y frecuencia de los episodios apnéicos.



Reacciones adversas: La eliminación de teofilina es renal; alrededor del 10% se excreta inalterado en la orina (en neonatos, un porcentaje mucho mayor [alrededor del 50% en neonatos prematuros] de teofilina se ha demostrado que se excreta inalterado en la orina). Hemorragia

gastrointestinal, heces sanguinolentas o negras. Confusión. Cambio en el comportamiento. Convulsiones. Diarrea. Respiración y/o latidos cardíacos rápidos e irregulares. Rubor facial. Dolor de cabeza. Irritabilidad. Pérdida de apetito. Contracciones musculares. Náuseas continuas, severas, vómitos. Cansancio. Vómitos de sangre. Etc...

4.6 Antitusígeno, mucolítico y expectorante

Tipos de fármacos o medicamentos mucolíticos

Existen varios tipos de fármacos mucolíticos y se clasifican dependiendo de su composición y su mecanismo de acción sobre el moco, entre éstos podemos encontrar:

Mucolíticos enzimáticos

Tal como su nombre lo indican tienen presencia de enzimas que ayudan a fluidificar los mocos de manera tal que sean menos viscosos, en estos fármacos pueden haber enzimas del tipo proteolíticas como la dornasa-a y la tripsina. Generalmente, son usados en pacientes con elevada producción de moco y que pueden infectarse con facilidad como lo es la fibrosis quística.

Mucolíticos tiólicos

También conocidos como productos azufrados son en realidad productos que se derivan de la cisteína, los mucolíticos tiólicos se caracterizan por la presencia de un grupo tiol que pueden encontrarse libres en forma de N-acetilcisteína o bloqueado en su forma de S-carboximetilcisteína.

Derivados de la vasicina

En este tipo se encuentran incluidos los fármacos que se conocen con el nombre de ambroxol y bromhexina, en el caso de la bromhexina, deriva de la vasicina el cual es un alcaloide que se extrae de la nuez de malabar cuyo nombre científico es *Adhatoda vasica*, mientras que el ambroxol es un metabolito activo de la bromhexina.

A estos medicamentos se le han atribuido capacidades mucolíticas y expectorantes al mismo tiempo, y son utilizados con frecuencia para tratar patologías como bronquitis, asma bronquial, laringitis, rinitis secas y en complicaciones broncopulmonares.

Surfactantes

Los mucolíticos surfactantes pueden ser de origen natural o sintético y son esenciales para el buen funcionamiento pulmonar, son mayormente utilizados para tratar a niños

recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria. Hay diferentes tipos entre los que podemos mencionar el colfosceril palmitato o exosurf, curosurf, purvanta.

Mecanismo de acción de los mucolíticos

Los mucolíticos ejercen su acción de varias formas dependiendo del fármaco utilizado y lo podemos dividir de la siguiente manera:

En primer lugar están los que actúan en sobre el moco de manera que fragmentan los enlaces químicos que le dan estructura, en este grupo se encuentran los de tipo enzimáticos y los tiólicos.

Los enzimáticos pueden hidrolizar los enlaces peptídicos que poseen las mucoproteínas, tal como lo hace la tripsina, mientras la dornasa-a se encarga de romper las moléculas de ADN que quedan por acción de las células del sistema inmunológico, como lo son los neutrófilos, de forma que se reduce el espesor y la adhesividad del moco. Los mucolíticos enzimáticos se deben utilizar con precaución, por pocos días y en algunas patologías que el médico lo requiera, estos fármacos vienen en presentación de aerosol.

Los mucolíticos tiólicos o productos azufrados tienen acción sobre los enlaces disulfuros de las mucoproteínas, para lograr su efecto estos fármacos ceden su grupo tiólico y logran romper los enlaces disulfuro, de esta manera la estructura del moco se ve comprometida y comienzan a volverse más líquidas las secreciones. Pueden utilizarse por dos vías, la oral o a través de nebulizaciones.

Otro mecanismo de acción de los mucolíticos es el cambio en la composición química que tienen las secreciones, tal es el caso del ambroxol el cual de primera mano pueden aumentar la síntesis de secreción bronquial, con lo cual puede modificar la composición del moco y hacerlo más fluido, así mismo puede elevar la producción de surfactante pulmonar, además que contribuye a la motilidad ciliar por lo que el mecanismo de autolimpieza pulmonar sufre una mejoría durante el tratamiento.

Efectos secundarios de los mucolíticos

Los efectos que puedan causar este tipo de fármaco va a depender del tipo y la forma en que se administre a los pacientes. Entre los efectos más comunes y de manera general podemos nombrar los siguientes:

- Efectos gastrointestinales al irritar la mucosa gástrica (puede ocurrir con el ambroxol).
- Pueden aparecer alergias y erupciones cutáneas.
- Náuseas, además de vómitos. También pueden generar dolor de cabeza, que puede ser intenso, mareos y somnolencia.
- En el sistema respiratorio, ocasionan deficiencia en la respiración, que va acompañada de dolor en el pecho.
- En el caso de los surfactantes puede haber riesgo de hemorragias pulmonares, siendo en el caso de los surfactantes naturales un factor de riesgo la contaminación con partículas virales y priones.

BIBLIOGRAFÍA

Perez, S. C. (2012). *farmacologia de enfermeria* . Barcelona, España: Elsevier España.

Salud, O. M. (2018). *Farmacologia* . OMS, 15.

Farmacologia de enfermeria 3ra. Edicion, Silvia del Castillo Molina, Margarita Hernandez Perez. Per Navarro

Farmacologia para enfermeras 2da Edicion. Rodriguez Palomares.

Calculo y administracion de medicamentos 5ta Edicion. Margaret Harvey. McGraw-Hill

ocw.uv.es/ciencias-de-la-salud/farmacologia-clinica-aplicada-a-la-enfermeria/leccion28.inotropicos_positivos.pdf?msclkid=d6d02834b69a11ecaecdb4dab421b61f

[Antibióticos esenciales según la OMS – Revista MED Comunicación Médica Continua \(med-cmc.com\)](http://med-cmc.com)

[Clasificación de antihipertensivos - Farmacología - UACH - StuDocu](#)

[Sobredosis de opioides \(who.int\)](http://who.int)

[Redalyc.Farmacología de los opioides](#)

[Clasificación Aines | PDF | Droga anti-inflamatoria libre de esteroides | Aspirina \(scribd.com\)](#)

[FG_T4I.qxd \(wordpress.com\)](#)