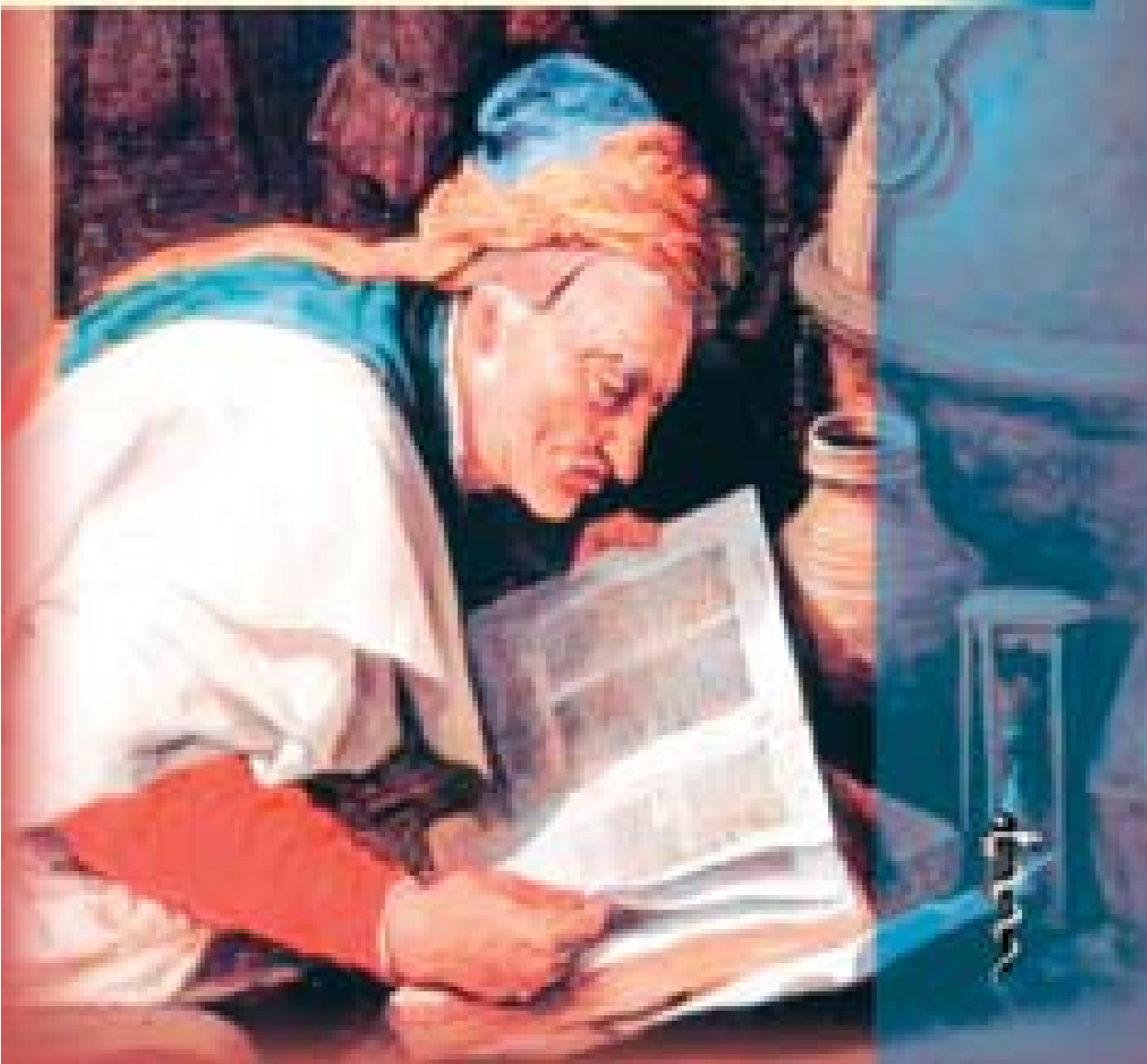


Esteban Suárez - Federico Suárez - Santiago Suárez

Manual de Farmacología Médica



CORPUS



MANUAL DE FARMACOLOGÍA MÉDICA



Esteban SUÁREZ
Federico SUÁREZ
Santiago SUÁREZ



LA FOTOCOPIA
MATA AL LIBRO
Y ES UN DELITO



No está permitida la reproducción total o parcial de esta obra, ni su tratamiento o transmisión por cualquier medio o método, sin autorización escrita de la Editorial.

Suárez, Esteban

Manual de farmacología médica / Esteban Suárez; Federico Suárez; Santiago Suárez - 1ª ed. - Rosario
Corpus Editorial y Distribuidora, 2006.
256 p. : il. ; 24x16,5 cm.

ISBN 950-9030-21-X

1. Farmacología. I. Suárez, Federico II. Suárez, Santiago III. Título

CDD 615.1

Manual de farmacología médica
Esteban Suárez
1ª Edición

DERECHOS RESERVADOS

© 2006 Corpus Editorial y Distribuidora
editorial@corpuslibros.com.ar
sfarmaco@corpuslibros.com.ar
www.corpuslibros.com.ar
Suipacha 581 - Tel/Fax: (+54 341) 439 4978
(S2000AOB) Rosario - Argentina

Editor: Esteban Oscar Mestre

NOTA

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

Tirada de este ejemplar: 1000 unidades

Se terminó de imprimir en julio de 2006
Rosario - Argentina

Los Autores

ESTEBAN SUÁREZ

Médico recibido de la Universidad Nacional de Rosario.

Diploma de Honor.

Docente de la Cátedra de Farmacología.

Médico del Servicio de Traumatología Sanatorio de la Mujer Rosario.

FEDERICO LUIS SUÁREZ

Médico recibido de la Universidad Nacional de Rosario.

Diploma de Honor.

Docente de la Cátedra de Diagnóstico por Imágenes y Terapia Radiante.

Médico del Servicio de Traumatología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Segundo premio en las Olimpiadas Nacionales Académicas de Medicina en el 2002.

SANTIAGO SUÁREZ

Médico recibido de la Universidad Nacional de Rosario.

Diploma de Honor.

Docente de la Cátedra de Farmacología.

Colaboradores

Barbero, Jorge Raúl

Médico Obstetra

Prof. Adjunto con Dedicación Exclusiva de la Cátedra de Farmacología,
Facultad de Cs. Médicas UNR

Responsable docente de la Extensión de la Cátedra de Farmacología UDA de
la Ciudad de Santa Fe

Miembro de la Comisión Directiva del Grupo Argentino para el Uso Racional de
Medicamentos (GAPURMED)

Ortega, Patricio Andrés

Médico recibido de la UNR

Docente de la Cátedra de Farmacología de la UNR

Toxicólogo del TAS (Centro de Asesoramiento y Servicio en Toxicología)

Pancera, María Belén

Médica recibida de la UNR

Docente de la Cátedra de Farmacología de la UNR

Médica del Servicio de Oftalmología del Hospital Centenario

Valtorta, Ignacio

Médico recibido de la UNR

Docente de la Cátedra de Farmacología de la UNR

Médico del Servicio de Cirugía del Hospital Iturraspe, Santa Fe

Quilici, Leonel

Médico recibido de la UNR

Docente de la Cátedra de Farmacología de la UNR

Valdés Rodríguez, Michael

Médico recibido de la UNR

Docente de la Cátedra de Farmacología de la UNR

Agradecimientos

Los autores estamos profundamente agradecidos con todos aquellos amigos y colegas que contribuyeron con tanta generosidad con su tiempo y sus esfuerzos para ayudarnos a elaborar esta obra con la máxima precisión y utilidad posible.

En especial queremos agradecer al Dr. Jorge Raúl Barbero, quien desde el principio apoyó el proyecto, sabiendo lo difícil que iba a ser poder realizarlo. Otra mención especial merece el Dr. Patricio Andrés Ortega, que contribuyó con sus conocimientos a la elaboración del capítulo de toxicología, haciendo hincapié en los casos más comunes en nuestro medio.

A nuestra familia que es lo que más queremos

Índice de contenidos

Prólogo	1	Capítulo 6	
Bases para rendir un examen oral en Farmacología	3	Sistema Nervioso Autónomo	43
Capítulo 1		Sistema colinérgico	
Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia	5	Agonistas y antagonistas de los receptores muscarínicos	47
Capítulo 2		Anticolinérgicos	51
Medicamentos genéricos y huérfanos	9	Drogas que actúan en la unión neuromuscular y en los ganglios autónomos ...	53
Capítulo 3		Sistema adrenérgico	
Reacciones adversas a los medicamentos ...	11	Agonistas de los receptores adrenérgicos	
Capítulo 4		Catecolaminas endógenas	55
Farmacocinética	15	Agonistas β adrenérgicos	57
Capítulo 5		Agonistas α adrenérgicos	58
Farmacodinamia	33	Agonistas adrenérgicos diversos	60
		Antagonistas de los receptores adrenérgicos	
		Antagonistas α adrenérgicos	60
		Antagonistas β adrenérgicos	61
		Capítulo 7	
		Sistema Nervioso Central	63
		Antidepresivos y drogas para el trastorno bipolar	63
		Ansiolíticos e hipnosedantes	68
		Analgésicos Opioides	71
		Antipsicóticos	79
		Antiepilépticos	81
		Drogas utilizadas para el Parkinson	84
		Etanol, alcohol metílico y disulfiram	87

Capítulo 8

Sistema cardiovascular	93
Drogas antihipertensivas	93
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	96
Antianginosos	99
Calcio antagonistas	102
Antiarrítmicos	103
Diuréticos	107
Hipolipemiantes	111
Drogas utilizadas para la Insuficiencia cardíaca..	115
Drogas utilizadas para la enfermedad tromboembólica	117

Capítulo 9

Antibióticos	121
Generalidades de antibióticos	121
Betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenems, inhibidores de la β -lactamasa)..	125
Aminoglucósidos	133
Cloranfenicol	136
Cotrimoxazol	137
Macrólidos	138
Quinolonas	139
Tetraciclinas	141
Metronidazol	142
Clindamicina	143
Vancomicina	144
Antimicóticos	145
Antivirales	147

Capítulo 10

Sistema endocrino	151
Drogas utilizadas para el tratamiento de la diabetes	151
Corticoides	158
Estrógenos y progestágenos	163
Antiestrógenos	167
Anticonceptivos Hormonales	167
Andrógenos	169
Antiandrógenos	172

Capítulo 11

Sistema digestivo	175
--------------------------------	-----

Fármacos usados para la enfermedad ácido- péptica (inhibidores H ₂ , inhibidores de bomba y antiácidos)	175
Vómitos y Antieméticos	178

Capítulo 12

Sistema respiratorio	181
-----------------------------------	-----

Drogas para el asma (agonistas β_2 , corticoides inhalatorios, metilxantinas)	181
--	-----

Capítulo 13

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos	187
--	-----

Capítulo 14

Drogas utilizadas para el tratamiento de la gota	195
---	-----

Capítulo 15

Fármacos utilizados en la alergia (antagonistas H₁)	199
---	-----

Capítulo 16

Toxicología	205
--------------------------	-----

Tratamiento general de la intoxicaciones	205
Intoxicación por monóxido de carbono	209
Hidrocarburos	210
Plaguicidas	212
Metahemoglobinemia	218
Intoxicación por Cianuro	219
Intoxicación por plomo	220
Intoxicación por Arsénico	223
Fármacos quelantes de metales pesados	224

Interacciones**Medicamentosas**

(tablas complementarias)	229
--------------------------------	-----

Bibliografía	239
---------------------------	-----

Índice alfabético	241
--------------------------------	-----

Prólogo



*Sólo Profesores de primera clase forman
discípulos de primera clase.*

BERNARDO A. HOUSSAY
(Premio Nobel de Medicina)

Es para mi un elogio presentar el **Manual de Farmacología Médica** de los Doctores Esteban Suárez, Santiago Suárez y Federico Suárez.

El objetivo del mismo es que los alumnos alcancen los mejores y actualizados conocimientos para un ejercicio de la profesión médica en el más alto nivel.

Será de utilidad en el proceso de enseñanza y aprendizaje tutorial, que prioriza la atención primaria integrada sobre la especializada, como estrategia para la formación del médico general.

Existe una brecha entre información y asistencia que debe ser resuelta, y la solución depende de que el saber esté sintetizado, sea accesible y confiable para el clínico, y que se establezcan mecanismos que incentiven a los prescriptores.

Conociendo a los autores, integrantes eficientes de la Cátedra de Farmacología de la Universidad de Rosario desde hace años, no dudamos en que se convertirá en un recurso educativo para una disciplina como la nuestra, donde el razonamiento es esencial.

Dr. Jorge Raúl Barbero
Profesor Adjunto de la
Cátedra de Farmacología
Universidad Nacional de Rosario

Bases para rendir un examen oral en Farmacología

Para poder dar un buen examen oral en cualquier materia –en este caso Farmacología– no solamente es importante poseer los conocimientos, sino saber expresarlos y motivar al entrevistador.

- Estar **presentablemente** vestido
- Hablar con **terminología apropiada** y con seguridad
- **No** comer ni mascar chicle durante el examen
- **Relacionar** los temas desarrollados con otras materias
- Explicar los temas con las propias palabras y dar ejemplos claros
- **Organizar los pensamientos** antes de decirlos, siguiendo una idea, de modo que el hilo del examen lo lleve el alumno y no el examinador
- Descripción de la droga:
 1. Dar una breve **introducción** en cuanto a las características más sobresalientes (por ejemplo, referirse a la toxicidad de las tetraciclinas, la frecuencia de uso de los anticonceptivos hormonales, a la cinética de orden 0 de la fenitoína y su repercusión en la dosificación, etc.).
 2. **Mecanismo de acción** de la droga.
 3. **Cinética** de la droga (tratar sólo de remarcar la vía de administración, metabolización, qué tipo de cinética posee, tener una noción de si el volumen de distribución es muy amplio o muy bajo, y su vía de excreción).
 4. **Efectos adversos:** saber cuáles son los más frecuentes y cuáles los más peligrosos o característicos (no es necesario saber todos y cada uno de ellos).
 5. **Indicaciones** de uso de la droga y contraindicaciones.
- Lo más importante del examen no es repetir todo lo que dice el libro, sino saber jerarquizar, ordenar, esquematizar y relacionar la información de modo que se entienda la importancia de cada droga, pudiendo compararla con las de otros grupos o con drogas más nuevas o más viejas (en cuanto a costo, vida media, potencia, efectos adversos, etc.).

Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

Los medicamentos son las principales herramientas terapéuticas y su empleo resulta esencial en la mayoría de los actos médicos. De hecho, prácticamente toda la población los ha consumido y, en consecuencia, la repercusión económica de su utilización es muy alta y se incrementa progresivamente. Por ello, el estudio y el fomento de su utilización apropiada constituyen una preocupación fundamental de todos los agentes que intervienen en el mercado de la salud. Se requiere conocer la magnitud del efecto clínico del medicamento así como su seguridad, y la relación existente entre estos aspectos y el consumo de recursos que origina. En función de estos aspectos podrá determinarse la mejor estrategia terapéutica para la atención de un determinado tipo de pacientes, lo que en última instancia puede ser comparado con lo que ocurre en el mundo real.

Así, el impacto que suponen los medicamentos en las poblaciones humanas define el campo de actuación de la **farmacoepidemiología**. Utilizando los razonamientos, métodos y conocimientos de la epidemiología, y uniéndolos al servicio de la farmacología clínica, intenta describir, explicar, controlar y predecir los usos y efectos (beneficiosos o adversos) de los medicamentos. En resumen, puede decirse que la farmacoepidemiología intenta contribuir a un uso más racional del medicamento.

Evaluación de los Medicamentos

Precomercialización

La *carrera* que una nueva sustancia tiene que realizar para convertirse en medicamento, es decir, para alcanzar la comercialización, es larga, ya que implica una duración media de 10-15 años; costosa, puesto que se calcula un gasto que oscila entre los 280 y 305 millones de euros; selectiva, ya que solo 1 de cada 10.000 sustancias sintetizadas alcanza la comercialización, por último, presenta obstáculos puesto que debe sufrir repetidas evaluaciones por parte de

las administraciones sanitarias y de los laboratorios productores.

El período preclínico tiene una duración aproximada de 2 a 4 años, y su objetivo es obtener la información necesaria para justificar su administración al ser humano. En su fase inicial o etapa química, se aísla la sustancia, sea ésta de origen natural o de síntesis. Con la sustancia optimizada se procede a la realización de estudios farmacodinámicos, farmacocinéticos y toxicológicos (incluidos carcinogénesis, teratogenia, mutagénesis, etc.) en varias especies animales. Clásicamente se ha considerado de gran interés en esta fase la determinación de los parámetros DE50 (dosis eficaz en el 50% de los animales) y DL50 (dosis que ocasiona la muerte al 50% de los animales), ya que permitirán elegir la dosis que inicialmente se administrará al hombre. En general se reconoce que la evaluación en el animal es un método aceptable para determinar, en rasgos generales, el perfil de toxicidad de una nueva sustancia.

Una vez realizadas las anteriores pruebas se procede a la administración al hombre. Este primer uso humano se reconoce con el nombre de **fase 1**. Sus objetivos son realizar una valoración de toxicidad aguda, así como obtener una aproximación farmacocinética y farmacodinámica inicial. Salvo en casos especiales, como los citostáticos, se efectúan en voluntarios sanos y se llevan a cabo en unidades especiales. Tras estos primeros estudios, una vez conseguidos los objetivos de la fase anterior, se continúa con la **fase 2** ó de eficacia. En ella el medicamento se usa por primera vez en enfermos, seleccionados con unos criterios diagnósticos muy precisos y sin otras enfermedades asociadas, con lo que se obtiene una evaluación inicial de la eficacia del producto.

Posteriormente ha de definirse el papel del fármaco frente a otras alternativas terapéuticas. Éste es el objetivo fundamental de lo que se conoce como **fase 3**, o fase de ensayo clínico comparativo. En ella suelen incluirse de 500 a 5.000 enfermos, que reciben de forma aleatoria el nuevo medicamento o el

tratamiento *estándar* (o placebo en los casos en que no existe un tratamiento *estándar*). Al concluir esta fase, el laboratorio fabricante del producto presenta toda la información obtenida a las administraciones sanitarias, para decidir si la información sobre eficacia y la seguridad del producto son suficientes para justificar su comercialización.

Período preclínico

Etapa química

Etapa farmacológica

Período clínico

Precomercialización

Fase 1 (seguridad)

Fase 2 (eficacia)

Fase 3 (eficacia comparativa)

Poscomercialización

Fase 4 (farmacovigilancia y nuevos indicadores)

Tabla 1: Desarrollo de los medicamentos

Evaluación clínica poscomercialización

La información clínica existente en el momento de la comercialización no es completa. Por un lado, es posible que el medicamento sea eficaz en indicaciones distintas de las iniciales, para lo cual será necesario diseñar y realizar nuevos ensayos clínicos con características similares a los de la fase 3.

Por otro lado, existen diferencias importantes entre eficacia, entendida como el efecto del medicamento con condiciones óptimas de uso (ensayo) y efectividad, entendida como el efecto en condiciones de uso habitual (práctica clínica). Estas diferencias dependen de las distintas condiciones de la asistencia prestada en el ensayo clínico y en la realidad.

La evaluación de la efectividad requiere la realización de los llamados ensayos pragmáticos (ensayos que intentan reproducir las condiciones del mundo real) o de estudios observacionales (cohortes), en los que el investigador no interviene en la asignación del tratamiento. No obstante, la dificultad metodológica para llevar a cabo estos estudios es alta, por lo que con frecuencia resulta difícil obtener conclusiones sólidas. A pesar de estas dificultades, debido a que las diferencias entre eficacia y efectividad son importantes, estos estudios son claramente necesarios.

Por otra parte, cuando un medicamento se comercializa surgen otras cuestiones relacionadas con las consecuencias médicas, sociales y económicas. Éstos son los objetivos de los estudios de utilización de medicamentos, ya que permiten identificar problemas así como diseñar estrategias para su resolución.

Debido a las características del proceso de desarrollo de los medicamentos, existen muchas cues-

tiones sobre la seguridad que son desconocidas en el momento de la comercialización. Es fácilmente comprensible que las reacciones adversas poco frecuentes pueden no ser detectadas antes de la comercialización, debido al bajo número de individuos que han recibido el fármaco. La duración de los ensayos clínicos es limitada, ya que en general no supera el año; además, en los pocos casos en que es más prolongada, la tasa de abandonos se incrementa. No es pues de extrañar que los efectos adversos que aparecen con el uso crónico y/o los que se manifiestan tras un largo período de latencia raramente sean detectados antes de su comercialización. Asimismo, es poco común que en los ensayos clínicos se incluyan pacientes que están tomando otras medicaciones, y por ello la información sobre interacciones es muy limitada en el momento de la comercialización.

	Realidad	Ensayo
Pacientes	heterogéneos	homogéneos
Otras patologías	presentes	ausentes
Otros medicamentos	frecuentes	raros
Tratamiento	variable larga duración cumplimiento muy variable	definido corta duración cumplimiento variable

Tabla 2: Diferencias entre el ensayo clínico y la realidad

Los ensayos clínicos anteriores a la comercialización están en general restringidos a un tipo de población muy bien definida. En general, niños, ancianos, embarazadas, pacientes con otras enfermedades, etc., son exclusivos por razones éticas. Sin embargo, cuando estos medicamentos son comercializados, se prescriben a estos grupos, y entonces pueden aparecer efectos adversos cualitativa y cuantitativamente diferentes, como sucedió con los cuadros de hepatotoxicidad producidos por el benoxaprofeno en pacientes ancianos, posiblemente relacionada con su larga semivida. Además, diferentes formulaciones galénicas de un mismo medicamento pueden, al presentar grandes variaciones farmacocinéticas, dar lugar a efectos adversos diferentes. Por otro lado, los efectos nocivos originados por sobredosificaciones, sean voluntarias o involuntarias, son difícilmente cuantificables en las fases previas a la comercialización y, sin embargo, condicionarán en gran manera el perfil de seguridad del fármaco en su uso cotidiano.

Todos estos motivos hacen necesaria la realización de grandes esfuerzos que permitan delimitar y cuantificar claramente el cociente riesgo/eficacia-efec-

tividad derivado del consumo de medicamentos. Este tipo de estudios es, actualmente, englobado bajo el término de **farmacovigilancia**, entendida ésta como “las actividades tendientes a la justificación y valoración de los efectos del uso, agudo y crónico, de los tratamientos farmacológicos, en el conjunto de la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos”.

Los estudios descriptivos tienen como fin la generación de hipótesis sobre posibles efectos adversos, mientras que los estudios analíticos intentan confirmarlas. La utilización de ensayos clínicos para evaluar la seguridad tras la comercialización entraña problemas parecidos a los de las fases anteriores.

En conjunto, la importancia de la evaluación clínica poscomercialización mediante los estudios de utilización y los estudios de farmacovigilancia se ha incrementado en los últimos años, siendo actualmente una pieza clave del sistema de regulación y prescripción de los medicamentos.

Estudios descriptivos

Notificación espontánea

Estructurada (organizaciones sanitarias, tarjeta amarilla)

No estructurada (bibliografía médica en general)

Cohortes sin grupo de control

Registros nacionales de morbimortalidad

Estudios analíticos

Experimentales

Ensayo clínico controlado

Observacionales

Casos y controles

Cohortes con grupo de control

Tabla 3: Tipos de estudios para detectar efectos adversos tras la comercialización (farmacovigilancia)

Cuando se sospecha sobre el perfil de seguridad de un medicamento, es necesario probar la hipótesis y cuantificar el riesgo. Para ello suelen realizarse estudios basados en grupos de pacientes expuestos a un fármaco específico (cohortes) o bien pacientes que presentan una reacción adversa determinada y en los que se estudian los fármacos recibidos (casos y controles).

Estudios de cohortes con un grupo de control

En este caso se selecciona un grupo de pacientes tratados o no con un determinado fármaco sospechoso de producir una reacción adversa. A estos pacientes se les realiza un seguimiento, que puede ser prospectivo, desde el inicio del tratamiento, o retrospectivo,

por ejemplo, obteniendo información a través de una historia clínica o una entrevista. El objetivo final es comparar la frecuencia de la reacción adversa entre los que toman el fármaco y los que no lo toman. La duración del estudio es fundamental en su diseño, ya que existen efectos adversos que aparecen de forma inmediata (shock anafiláctico) y otros que pueden tardar años en aparecer (cáncer). Estos estudios son útiles para responder preguntas sobre el perfil de seguridad de un determinado fármaco, ya que permiten detectar varias reacciones adversas y cuantificar su incidencia, es decir, la frecuencia de la reacción adversa en referencia a un grupo de personas y en un tiempo concreto. A su vez, es posible calcular el riesgo relativo, que indica cuántas veces es más o menos frecuente una reacción adversa con respecto a un grupo de referencia.

Estudios de casos y controles

Constituyen la base para el estudio de reacciones adversas que aparecen con frecuencias bajas, que requieren períodos largos de exposición para producirse o cuadros clínicos graves. En este tipo de estudio se comparan pacientes que presentan un efecto adverso concreto (casos) con otros que no lo tienen (controles), para identificar los factores de riesgo, incluyendo la exposición al fármaco en un intervalo de tiempo (ventana de exposición), antes del inicio de la reacción (día índice) para los casos, o un día aleatorio para los controles. La determinación del día índice y de la ventana de exposición es crucial, y debe responder a criterios clínicos y epidemiológicos. La información sobre la exposición al medicamento puede obtenerse a través de una entrevista estructurada o bien a través de la historia clínica. El método elegido deberá utilizarse de la misma manera en los casos y en los controles para evitar la aparición de sesgos de información.

La principal dificultad de estos estudios es la selección de un grupo adecuado de control. Muchas veces se han utilizado, por razones logísticas, los pacientes hospitalizados como un grupo de control. Estos pacientes poseen patologías diferentes de la reacción adversa que se estudia y no están relacionadas ni con los fármacos ni con otros factores de interés. Pero se trata de obtener una población de control que sea representativa de la misma población en la que se originaron los casos y no que difiera únicamente por la reacción adversa en cuestión. Éste es el motivo de que se planteen interrogantes sobre algunos estudios llevados a cabo con controles hospitalizados.

Con este tipo de estudios puede establecerse una relación de la fuerza de asociación entre una reacción adversa y un fármaco. Es lo que se denomina la *odds*

ratio o razón de ventajas o razón de probabilidades y cuantifica cuántas veces es más frecuente la reacción adversa en un grupo frente al otro. Sin embargo, no es posible conocer el riesgo relativo, ya que se desconoce la incidencia de la reacción adversa en la población, puesto que se está trabajando con una muestra de ella.

Estudios descriptivos

Notificación voluntaria (tarjeta amarilla)

Este método de notificación se considera el más eficiente en la generación de alarmas sobre ciertos medicamentos de los que previamente no se conocían determinadas reacciones adversas. Lo que se intenta con este sistema es facilitar al profesional sanitario la notificación mediante la utilización de un formulario sencillo y que recoge de manera concreta toda la in-

formación relevante. Una vez recogida la información, se valida y se pasa a una base de datos. Este sistema abarca a toda la población y es rápido en la detección de efectos adversos; además de incluir todos los medicamentos desde el comienzo de su comercialización, no interfiere en los hábitos de prescripción y permite detectar reacciones adversas poco frecuentes. Su principal limitación es su infrautilización, lo que hace que el número de casos registrados de una determinada asociación entre un efecto adverso y un fármaco sea menor del que ocurre en la realidad. Además, el sistema da prioridad a las reacciones adversas de los fármacos recién comercializados y a las que son más graves. A pesar de estas limitaciones, su contribución ha sido esencial en los efectos adversos identificados por el Servicio Español de Farmacovigilancia y ha dado lugar a la retirada de algunos fármacos como, por ejemplo, cerivastatina, nefazodona o Exolise (extracto etanólico de té verde).

Medicamentos genéricos y huérfanos

Los medicamentos genéricos deben tener idéntico principio activo, forma farmacéutica y dosis que la especialidad innovadora y, además, ser bioequivalentes con ella y estar identificados con las siglas EFG, correspondientes a especialidad farmacéutica genérica.

Se define como especialidad farmacéutica genérica (EFG) “la especialidad con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales que otra especialidad de referencia, cuyo perfil de eficacia y seguridad esté suficientemente establecido por su continuado uso clínico. La especialidad farmacéutica genérica debe demostrar la equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante los correspondientes estudios de equivalencia”.

El requisito técnico que mayor incidencia tiene en la evaluación de la eficacia clínica y de la seguridad de los genéricos, y el que más exigen los profesionales sanitarios, es la demostración de su equivalencia terapéutica con el medicamento innovador a fin de garantizar su intercambiabilidad.

El establecimiento de equivalencia terapéutica a través de ensayos clínicos de eficacia requiere, en general, estudios de larga duración, con un elevado número de pacientes y con dificultad para concluir la similitud o la ausencia de diferencias significativas; por ello, es necesario utilizar otros métodos que, permitiendo comparar el comportamiento de dos formulaciones distintas en el organismo, eviten la realización de un ensayo clínico de eficacia y seguridad.

El concepto de que “a concentraciones plasmáticas iguales de un mismo principio activo corresponden efectos farmacológicos iguales”, ampliamente aceptado, permite que la comparación de las concentraciones plasmáticas obtenidas tras la administración de una u otra formulación a un determinado número de voluntarios sea el método más adecuado para establecer la equivalencia *in vivo* o bioequivalencia entre dos especialidades.

Cuando dos formulaciones contienen el mismo principio activo y en la misma cantidad, y los excipientes solo añaden problemas de seguridad, las po-

sibles diferencias se deberían a la forma en que ese principio activo se libera y se absorbe en el organismo. Por ello es posible hacer comparaciones entre las dos formulaciones mediante los estudios de biodisponibilidad o, lo que es lo mismo, la cuantía y la velocidad con que una sustancia activa o su fracción terapéutica pasan de una forma farmacéutica a la circulación general. Es decir, los estudios de bioequivalencia están dirigidos a determinar la biodisponibilidad relativa de una formulación ensayada con respecto a otra ya conocida que se usa como referencia.

En la mayoría de los estudios de bioequivalencia se administran de forma secuencial dos formulaciones de medicamentos a dos grupos de individuos, que generalmente son voluntarios sanos, puesto que no se pretende medir parámetros clínicos. Suele emplearse un diseño cruzado, de manera que un grupo recibe primero la formulación de referencia y luego la del producto genérico, y el otro grupo, la secuencia inversa.

Las dos administraciones deben estar separadas por un intervalo de tiempo adecuado para que en el segundo período no haya una cantidad residual de la primera formulación administrada. En cada fase de administración se toman distintas muestras sanguíneas para determinar las concentraciones plasmáticas de principio activo y para definir la relación concentración/tiempo que caracterizará el comportamiento de cada formulación y determinará si ambas formulaciones son equivalentes.

- Tener idénticos principio activo, forma farmacéutica y dosis que la especialidad de referencia
- Ser bioequivalente con la especialidad de referencia
- Tener por nombre las DCI, seguido del nombre del laboratorio titular o fabricante de la especialidad
- Estar identificada por las siglas EFG

Tabla 1: Requisitos necesarios de las especialidades farmacéuticas genéricas

Medicamentos huérfanos

Los medicamentos huérfanos son los que se destinan al tratamiento de enfermedades de baja prevalencia. Aunque esta definición es correcta, requiere comentarios adicionales. En primer lugar, se utiliza el adjetivo *huérfano* puesto que resulta difícil encontrar compañías farmacéuticas que dediquen recursos a su investigación y desarrollo, dado que en principio les será difícil recuperar su inversión con las ventas. En segundo lugar conviene precisar el criterio de baja prevalencia, que en Europa se ha establecido legalmente como 5 casos por cada 10.000 habitantes por año. Finalmente, hay que señalar que los medicamentos huérfanos, para ser considerados como tales, deben estar destinados a enfermedades graves que carezcan de tratamiento o para las que se estime que los fármacos designados puedan constituir una mejora sustancial con respecto a los medios terapéuticos disponibles.

Estados Unidos fue el primer país que adoptó medidas reguladoras para promocionar la investiga-

ción y el desarrollo de medicamentos huérfanos. Lo hizo en 1983, con la promulgación de la Orphan Drug Act. En dicha ocasión, un congresista estadounidense, Henry Waxman, utilizó una definición muy gráfica que enseguida tuvo éxito: "A estos medicamentos les ocurre como a los niños que no tienen padres y requieren una ayuda y un esfuerzo especial para desarrollarse".

Las asociaciones de pacientes y los grupos de familiares constituyeron un impulso decisivo para obtener esta reglamentación norteamericana, que sirvió de modelo para las regulaciones posteriores.

El 16 de diciembre de 1999, la Unión Europea elaboró su propio reglamento sobre enfermedades huérfanas (CE 141/2000), que incluía una serie de incentivos, exenciones y ayudas científicas para los medicamentos en fase de desarrollo que obtuvieran previamente la designación de huérfano en la comunidad. Se creaba un Comité Científico en el seno de la Agencia Europea del Medicamento encargado, entre otras funciones, de evaluar las propuestas de designación.

Estados Unidos	Acta de Medicamentos Huérfanos	1983
Japón	Legislación de Medicamentos Huérfanos	1993
Singapur	Legislación de Medicamentos Huérfanos	1997
Australia	Legislación de Medicamentos Huérfanos	1998
Europa	Reglamento de Medicamentos Huérfanos	2000

Tabla 2: Legislación internacional sobre medicamentos huérfanos

Reacciones adversas a los medicamentos

Las reacciones adversas a los medicamentos no constituyen un problema nuevo para la medicina, es más, son antiguas como ella misma. En el código de Hamurabi (2200 años a.C) se menciona la existencia de medicinas nocivas, y Sócrates (469-399 a.C) realiza una exposición de los síntomas que aparecen tras ingerir coniina, alcaloide que se encuentra en concentración en el jugo de la cicuta. A pesar de ello, conforme aparecen nuevos medicamentos y se desarrolla la farmacología, su importancia no deja de incrementarse.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 1972) en su definición, posteriormente modificada por Karch y Lasagna en 1977, se considera reacción adversa de un fármaco cualquier respuesta nociva y no intencionada que se produzca en dosis que normalmente son utilizadas por el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o para la modificación de las funciones fisiológicas. Es evidente que pueden emplearse otras definiciones de reacción adversa, y que existen otros problemas relacionados con los medicamentos que también son importantes (incumplimiento, automeedicación, prescripción inadecuada, etc.).

Conceptos generales

Todos los fármacos pueden en potencia causar efectos nocivos. Algunos pueden ser detectados en los estudios preclínicos, pero otros, graves e infrecuentes, solo pueden llegar a descubrirse cuando el fármaco es utilizado por una población suficientemente grande o cuando se administra de manera crónica. Los tratamientos concomitantes y las enfermedades pueden hacer que pasen inadvertidas, bien porque no se manifiesten, bien porque no llaman la atención del médico. Existen pocos métodos específicos de laboratorio o clínicos que permitan confirmar su existencia. Además, hay efectos adversos que pueden ser causados por numerosos factores no farmacológicos (genéticos, edad, enfermedades, etc.). Todo ello de-

termina que las reacciones adversas sean difíciles de detectar, clasificar y valorar, y que existan ciertas confusiones con la terminología empleada. Con respecto a este último punto, pueden considerarse válidas las siguientes definiciones, sin menospreciar otras.

- Todos los medicamentos son potencialmente nocivos.
- La detección de las reacciones adversas en los estudios preclínicos no es suficiente.
- Existen pocos métodos específicos para detectarlas.
- Son difíciles de clasificar.
- Es difícil valorar su causalidad.

Tabla 1: Generalidades de las reacciones adversas

Efecto secundario. Efecto que se produce por la acción primaria del fármaco; por ejemplo, el uso de antibióticos de amplio espectro destruye la flora intestinal normal y se puede producir una infección oportunista.

Efecto colateral. Efecto que se produce debido a que forma parte de la acción farmacológica del medicamento y suele manifestarse en otro órgano o sistema; un ejemplo sería la sequedad de boca que se produce con los antidepresivos tricíclicos.

Toxicidad. Efecto debido a la acción directa del fármaco que, en dosis elevadas, puede producir daño celular, como ocurre con la sobredosis de paracetamol, e insuficiencia hepática. Todos los fármacos en términos prácticos son tóxicos en sobredosis, aunque en las dosis consideradas habituales pueden ser también tóxicos en un paciente que padece una enfermedad hepática o renal.

Reacción alérgica. El fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico y provocan así una reacción de naturaleza inmunológica.

Reacción idiosincrásica. Reacción determinada por factores genéticos que se caracteriza por una respuesta anormal de ciertos individuos frente a un fármaco.

Sería el caso de individuos con déficit de colinesterasa, enzima que hidroliza la succinilcolina, en los que se produce un incremento de la acción paralizante de aquella.

Intolerancia. Efecto que se produce como consecuencia de la distinta susceptibilidad que poseen los individuos a los fármacos.

Reacción adversa. Efecto grave o perjudicial que se produce en dosis consideradas habituales con fines terapéuticos, profilácticos o para el diagnóstico de una enfermedad, y que responde a la reducción de la dosis o a la retirada del fármaco y/o conlleva la no administración en un futuro.

Epidemiología

Los primeros estudios de monitorización hospitalaria de detección de reacciones adversas a los medicamentos (RAM) datan de los años sesenta, y Hurwitz fue uno de los pioneros. En sus estudios, las cifras de los ingresos hospitalarios por RAM son del 2,9%, y en el caso de los individuos ingresados ascienden al 9,3%. En 1966 se inició un programa piloto de seguimiento y detección de reacciones adversas en pacientes hospitalizados, el Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Era un programa de monitorización intensiva de reacciones adversas en el ámbito hospitalario iniciado en Estados Unidos, que posteriormente fue exportado a numerosos países. De esta manera se incrementó el conocimiento sobre los efectos adversos de los fármacos y, en consecuencia, aparecieron numerosas publicaciones de gran interés.

Existe una gran variedad de enfoques para estimar la incidencia de estos problemas en los distintos niveles asistenciales.

Notificación espontánea

Desde el desastre de la talidomida en los años sesenta, se crearon centros nacionales encargados de recoger la información sobre los acontecimientos adversos por medicamentos. Estas agencias exhortan tanto a los médicos como a los profesionales sanitarios a que informen de cualquier sospecha de efecto adverso.

En España es la Agencia Española del Medicamento, con los órganos competentes de las comunidades Autónomas, a través del Sistema Español de Farmacovigilancia, la encargada de tratar con la industria farmacéutica los temas de farmacovigilancia. Además, es la encargada de transmitir a la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products y a los estados miembro las sospechas de reacciones adversas graves que se hayan producido en España. Los principales problemas de este sistema son: a) la infra-comunicación, ya que dependen en gran medida de

la motivación de los médicos, b) el desconocimiento del número de prescripciones, lo que conduce c) al desconocimiento del número real de acontecimientos adversos. Aun así, este sistema ha contribuido de manera importante a la detección de reacciones adversas; como ejemplos cabe citar el halotano y la hepatitis o el piroxicam y la insuficiencia cardíaca.

A diferencia del Sistema de Notificación Voluntaria, la comunicación de revistas médicas no está estructurada, y durante muchos años ha sido la fuente fundamental para el conocimiento de las reacciones poco frecuentes. La aparición de un caso en la bibliografía puede estimular a otros médicos a comunicar sus experiencias, lo cual puede producir una falsa impresión de aumento de la incidencia. Los inconvenientes son que la comunicación puede retrasarse hasta lograr reunir varios casos, nuevamente no hay datos del consumo y no es posible determinar la incidencia de la reacción adversa.

Valoración de la causalidad

El organismo tiene un número limitado de formas de responder a las agresiones; así pues, las reacciones adversas se manifiestan de una forma clínicamente similar a otras patologías. Por lo tanto, cuando se evalúa un efecto adverso, existe una gran dificultad para establecer si hay una relación causal entre un episodio clínico y el fármaco sospechoso. Por este motivo puede encontrarse referencia a una gama de aproximaciones distintas a este problema, aunque ninguna ha alcanzado una aceptación unánime.

Entre las más utilizadas se encuentra el método de Karch y Lasagna (1975), estructurado sobre una base clínica. En primer lugar hay que diferenciar la reacción adversa de un envenenamiento accidental, intento de suicidio e incumplimiento. Posteriormente se pregunta sobre el intervalo de aparición, si el acontecimiento es un efecto conocido del fármaco, si puede explicarse por otras enfermedades o medicamentos utilizados, si al suspenderse el tratamiento se experimentó mejoría y si con la readministración volvió a aparecer. Así pues, tras considerar todos estos parámetros, se plantean cinco posibles clasificaciones.

Definitiva. La reacción presenta una secuencia temporal razonable con respecto a la administración del fármaco, se han determinado en los fluidos corporales o tejidos, y sigue un patrón de respuesta conocido para ese fármaco que se confirma con su suspensión y reaparece con la reexposición.

Probable. La reacción es temporal y razonable con respecto a la administración del fármaco, sigue un patrón de respuesta conocido para ese fármaco, se confirma con su suspensión y no puede ser explicado por la situación clínica del paciente.

Posible. La reacción presenta una secuencia temporal razonable con respecto a la administración del fármaco, sigue un patrón de respuesta conocido para ese fármaco aunque podría explicarse por la situación clínica del paciente o por otros fármacos administrados.

Condicional. La reacción presenta una secuencia temporal razonable con respecto a la administración del fármaco, pero no sigue un patrón de respuesta conocido para ese fármaco y podría explicarse de manera razonable por el estado clínico del paciente.

Dudosa. La reacción no cumple ninguno de los criterios anteriores.

Otro método de amplia difusión es el Naranjo y cols. (1981). En este caso, la causalidad se evalúa respondiendo a 10 preguntas que se puntúan entre +2 y -1, según que la respuesta sea afirmativa, negativa o desconocida.

Ningún método de causalidad ha alcanzado una aceptación unánime, cuando en algunos estudios se ha intentado comparar los resultados empleando distintos métodos, lo cual lleva a seguir trabajando en esta área.

Clasificación de las reacciones adversas

Las normas en que los medicamentos producen efectos adversos son muy variadas, razón por la cual resulta muy difícil realizar una clasificación que abarque todos los posibles mecanismos productores. Una buena aproximación es la realizada por Rawlins

y Thompson en 1977, adoptada posteriormente por varios autores, que clasifican las reacciones adversas en dos grandes grupos:

Tipo A (augmented). Reacciones debidas a un efecto exagerado, pero en general esperado dentro del espectro de acciones del fármaco. Su intensidad suele relacionarse con la dosis administrada, siendo su tratamiento, junto a medidas sintomáticas en los casos graves, el ajuste posológico correcto. Como ejemplos típicos pueden señalarse la hipoglucemia secundaria al uso de fármacos antidiabéticos, la somnolencia con las benzodiacepinas utilizadas como ansiolíticos, las hemorragias con los anticoagulantes, etc. Normalmente poseen una incidencia (alrededor del 80%) y una morbilidad elevadas, mientras que su mortalidad es relativamente baja.

Tipo B (bizarre). Reacciones que no son previsibles a partir del conocimiento de las acciones farmacológicas del medicamento. No están relacionadas con la dosis administrada y se deben a ciertas características que presenta el paciente. Aparecen en un bajo porcentaje de pacientes, pero cuando lo hacen se asocian con una alta mortalidad. Ejemplos de estas reacciones son las anafilácticas a la penicilina o los cuadros de hemólisis que aparecen en personas con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, cuando reciben fármacos de características oxidantes (sulfamidas, primaquina, etc.).

Posteriormente se sugirió que a esta clasificación debían añadirse dos tipos más:

	Si	No	No se sabe
¿existen informes previos concluyentes de esta reacción adversa?	1	0	0
¿apareció el efecto adverso después de que se administrara el fármaco sospechoso?	2	-2	0
¿mejoró la reacción adversa tras la suspensión del fármaco o cuando se suministró el antagonista específico?	1	0	0
¿reapareció la reacción adversa cuando se readministró el fármaco?	2	-1	0
¿hay causas alternativas que por sí mismas pudieran haber causado la reacción?	2	-1	0
¿reapareció la reacción cuando se administró el placebo?	1	1	0
¿fueron detectadas concentraciones del fármaco en la sangre (u otros fluidos) conocidas como tóxicas?	1	0	0
¿fue la reacción más intensa cuando se aumentó la dosis o menos intensa cuando se disminuyó la dosis?	1	0	0
¿tuvo el paciente una reacción adversa al mismo fármaco o a otro similar en alguna exposición anterior?	1	0	0
¿se confirmaron los efectos adversos por alguna evidencia objetiva?	1	0	0
Puntuación total			
Causalidad: cierta: >9; probable: 5-8; posible: 1-4; dudosa: <1			

Tabla 2: Método para la valoración de la causalidad de una reacción adversa. Tomado de Naranjo y cols. 1981.

Tipo C (chronic). Reacciones debidas a una larga exposición al medicamento, incluyendo cambios adaptativos (tolerancia a fármacos) o la neuropatía por analgésicos, así como la insuficiencia corticosuprarrenal de rebote al suspender los corticoides.

Tipo D (delayed). Son reacciones diferidas en el tiempo, entre las que se incluyen la cariogénesis y la teratogénesis.

<p>Tipo A (<i>augmented</i>)</p> <p>Causas farmacéuticas</p> <ul style="list-style-type: none"> Cantidad de medicamento Velocidad de liberación <p>Causas farmacocinéticas</p> <ul style="list-style-type: none"> Absorción Distribución Eliminación <p>Causas farmacodinámicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Receptores Mecanismos homeostáticos <p>Tipo B (<i>bizarre</i>)</p> <p>Causas farmacéuticas</p> <p>Mecanismo inmunológico</p> <ul style="list-style-type: none"> Reacciones de tipo 1 o hipersensibilidad inmediata o anafiláctica Reacciones de tipo 2 o citotóxicas Reacciones de tipo 3 o por inmunocomplejos Reacciones de tipo 4 o de hipersensibilidad diferida <p>Causas farmacodinámicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Genéticas Inmunológicas <p>Otras clases de reacciones</p> <p>Tipo C (<i>chronic</i>)</p> <p>Tipo D (<i>delayed</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> Carcinogénesis Teratogénesis
--

Tabla 3: Clasificación de las reacciones adversas

Farmacocinética

Es la ciencia que estudia los procesos de absorción de una droga, distribución por los diversos compartimentos corporales, metabolismo y eliminación.

Cuando un fármaco ingresa al organismo sufre varios procesos:

- Primero es absorbido para llegar hasta la sangre (excepto que éste sea administrado por vía endovenosa).
- Una vez en la sangre un porcentaje variable va a unirse a proteínas plasmáticas y otro va a estar libre en plasma.
- Desde la sangre va a distribuirse hacia diferentes compartimentos:
 - Al sitio de acción o biofase
 - A sitios de depósito (lo que va a variar dependiendo de la droga, por ej. el músculo esquelético para la digoxina, o el tejido adiposo para los barbitúricos).
 - A los sitios de excreción, principalmente el riñón.
 - A los sitios de biotransformación, principalmente el hígado. Aquí la droga va a sufrir cambios para transformarse en metabolitos, los cuales a su vez pueden ser activos (por ejemplo los metabolitos del diazepam) o inactivos. Estos metabolitos a su vez al salir a la sangre se distribuyen de igual forma que la droga libre.

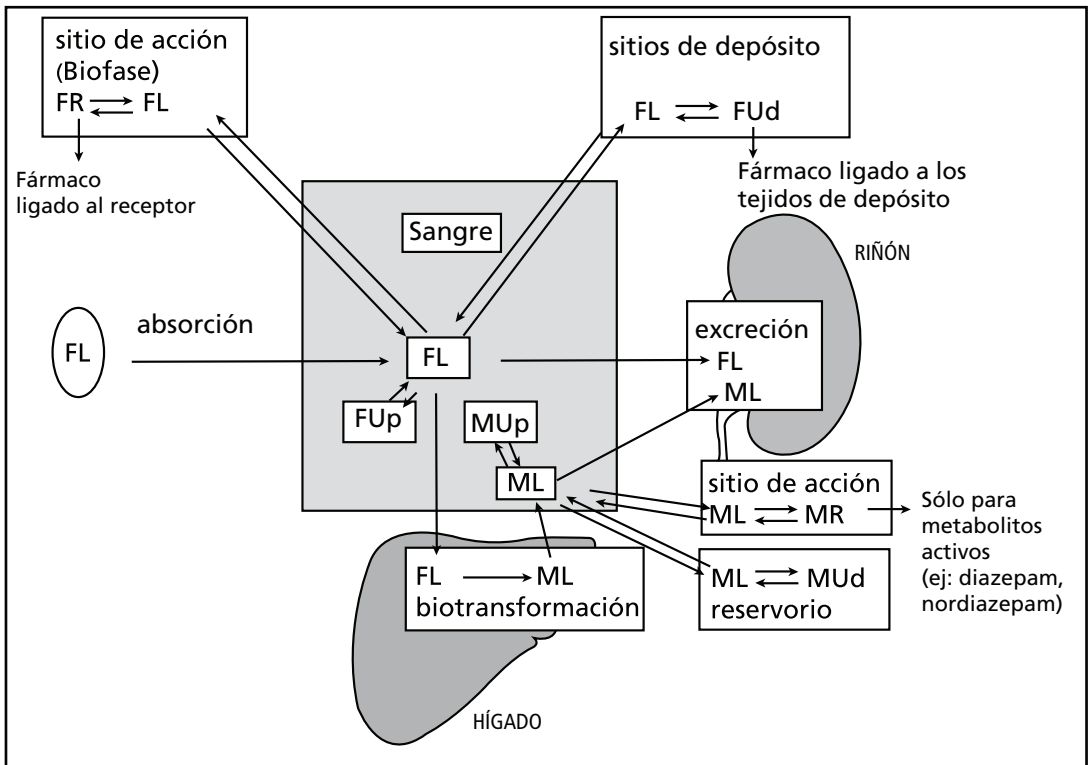


Figura 1: Procesos en los que participa un fármaco al ingresar al organismo

Compartimentos corporales

Para simplificar el estudio del comportamiento de las drogas en el organismo se han diseñado diferentes modelos. El más utilizado y el que vamos a estudiar en este libro es el modelo unicompartmental. El cuerpo humano se considera que posee varios compartimentos interconectados entre sí. Estos compartimentos son acuosos, ya que es el principal constituyente del organismo, siendo el 66% del peso corporal.

En un individuo de 70kg tenemos:

- Agua corporal total: 50 litros
- Agua poco accesible: 3 litros (hueso, tendón, cartílago)
- Agua fácilmente accesible: 47 litros

Ésta a su vez se subdivide en agua intracelular (37 lts siendo alrededor de los 2/3 del agua corporal total), el agua extracelular (10 lts, constituyendo alrededor de 1/3 del agua corporal total), ésta última se divide nuevamente en agua intravascular (3 lts) y agua intersticial (7 lts).

Paso de los fármacos a través de membranas

Las drogas pasan desde un compartimento a otro a través de barreras que dificultan su paso. Hay barreras de absorción, las que los fármacos deben pasar para poder llegar al organismo, por ejemplo la mucosa intestinal en el caso de las drogas administradas por vía oral, paso a través de los capilares en el caso de las drogas administradas por vía intramuscular o subcutánea. También están las barreras de distribución, las que deben atravesar los fármacos para pasar de la sangre al intersticio y los diferentes tejidos, hay algunos tejidos, como el SNC que está protegido con la barrera hemato-encefálica, la cual posee uniones estrechas entre las células endoteliales dificultando el paso de fármacos polares y de gran tamaño. Por último están las barreras de eliminación, principalmente a nivel renal, en donde existen poros de filtración para excretar las drogas hacia la orina.

En todas las barreras el elemento fundamental es la membrana celular. Ésta es una bicapa lipídica, que posee en su estructura proteínas las que pueden transportar sustancias en contra de gradiente o a favor del mismo, poros acuosos, los que facilitan el paso de las sustancias hidrofílicas y de pequeño tamaño a través de la membrana.

Los fármacos pueden pasar a través de las membranas celulares por diferentes procesos:

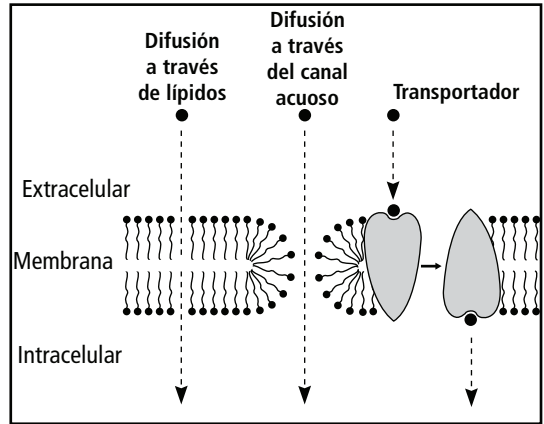


Figura 2: Ingreso del fármaco a través de la membrana

Procesos pasivos:

- Difusión simple (a través de la bicapa lipídica, a favor de gradiente y sin uso de energía, es utilizado por drogas liposolubles como el propanolol).
- Difusión facilitada (a través de poros acuosos, a favor de gradiente y sin gasto de energía, especial para sustancias de bajo peso molecular hidrofílicas como las cefalosporinas y el litio).

Procesos activos:

- Transporte activo
- Pinocitosis

La mayoría de las drogas atraviesan las membranas por difusión pasiva. Ésta sigue la Ley de Fick:

$$\text{Flujo} = (C_1 - C_2) \times \text{área} \times \frac{\text{Coeficiente de permeabilidad}}{\text{Espesor de la membrana}}$$

$C_1 - C_2$ = gradiente de concentración

Área = es virtualmente infinita (no saturable)

Coeficiente de permeabilidad = varía dependiendo de cada droga

Espesor de la membrana = es una constante (7nm)

Las drogas en el organismo se encuentran de dos formas: ionizadas (forma hidrosoluble) y no ionizadas (forma liposoluble), ésta última es la que importa al hablar del gradiente de concentración. (Figura 3)

Ácido débil (por ejemplo aspirina)



Forma Liposoluble Forma hidrosoluble

Liposoluble

Base débil



Forma hidrosoluble Forma Liposoluble

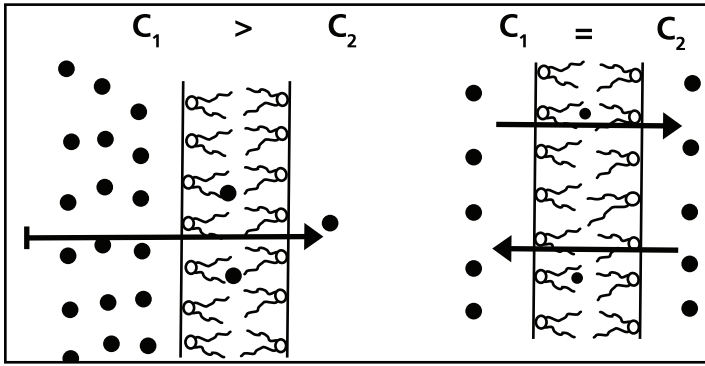


Figura 3: Pasaje de sustancias por difusión simple

Pero la concentración de la forma liposoluble a ambos lados de la membrana puede variar por el efecto del pH. La mayoría de las drogas son bases o ácidos débiles y por lo tanto las diferencias de pH a ambos lados de la membrana provocan alteraciones en el equilibrio. (Figura 4)

Vemos que en el lado de la membrana donde hay un pH bajo los ácidos débiles están predominantemente en forma AH (liposoluble) y por lo tanto tienden a pasar al otro lado. Al llegar al otro lado de la membrana, donde el pH es alto, se disocian de su carga disminuyendo la forma liposoluble lo que favorece el mantenimiento del gradiente de concentración, favoreciendo el pasaje.

Por el contrario en el lado de la membrana de pH bajo, las bases débiles se encuentran predominante-

mente en la forma ionizada, por lo que son hidrosolubles y tienden a permanecer en ese compartimento.

De esto se concluye que las sustancias ácidas se acumulan en compartimentos alcalinos y las bases en compartimentos ácidos.

La importancia clínica de las posibles intervenciones para modificar el pH de los líquidos corporales se pone de manifiesto a nivel de la excreción renal de drogas. Los fármacos son filtrados a nivel glomerular, y los ácidos y bases son excretados activamente a nivel del túbulo contorneado proximal y sufren un proceso de reabsorción pasiva desde la luz del túbulo hacia las células. Variando el pH de la luz tubular podemos variar el grado de ionización de un fármaco para favorecer su excreción. En el caso de los ácidos débiles, si logramos alcalinizar el túbulo renal administrando

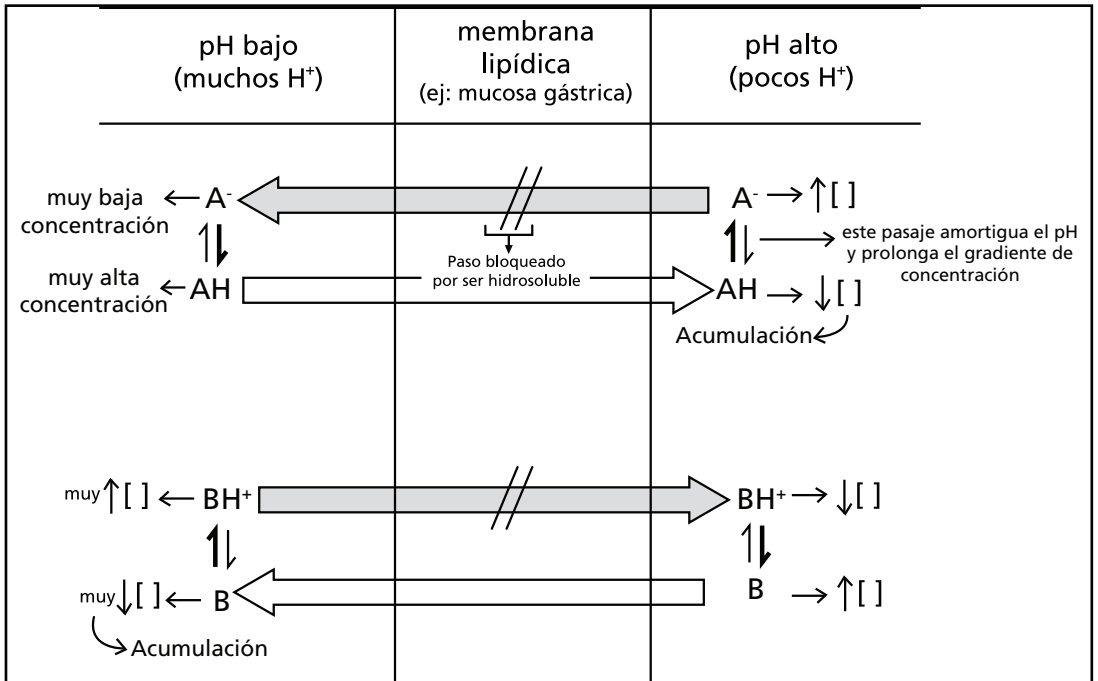


Figura 4: Alteraciones en el equilibrio por las diferencias de pH a ambos lados de la membrana

al paciente bicarbonato de sodio, aumentamos en la luz tubular la forma ionizada del fármaco, con lo que disminuimos la reabsorción y así aumentamos la excreción. En el caso de las bases débiles si acidificamos la orina administrando al paciente cloruro de amonio o vitamina C, aumentamos en la luz tubular la forma ionizada con lo que disminuimos la reabsorción y en consecuencia aumenta la excreción.

Las modificaciones del pH plasmático deben evitarse porque son muy riesgosas para la vida del paciente.

Absorción de las drogas

Es el primer paso para que un fármaco pueda llegar al organismo y cumplir su efecto.

El proceso de absorción varía dependiendo de la vía de administración.

Vías de administración de un fármaco

Se pueden dividir en dos grandes grupos:

- Vía enteral (la más utilizada)
- Vía parenteral (ésta a su vez se divide en vía endovenosa, intramuscular, subcutánea, etc.).

Vía oral: Es la vía más utilizada, especialmente útil para tratamientos crónicos. Un medicamento administrado como comprimido por vía oral contiene el fármaco en estado sólido mezclado con excipientes, los que cumplen diversas funciones como dar volumen, consistencia, color, estabilidad, etc. Para poder absorberse esta droga, primero debe sufrir una serie de pasos, para llegar al fármaco libre (FL), el primero es la disgregación, el cual se lleva a cabo en estómago, transforma el comprimido original en pequeñas partículas las que son suspendidas en el líquido estomacal. El segundo paso es el de disolución, en el cual el fármaco llega a la forma de moléculas aisladas rodeadas de moléculas de agua, ésta sería la forma de FL, es el que en realidad sufre los procesos de absorción, el cual se cumple principalmente en el intestino.

Factores que afectan la absorción oral

- Desintegración del comprimido y disolución del fármaco: estas variables son muy importantes ya que pueden explicar las diferencias de biodisponibilidad de dos medicamentos de diferentes marcas comerciales. Si no se disgrega o no se disuelve correctamente, éste permanece en el tracto gastrointestinal (GI) sin poder ser absorbido y finalmente se elimina por las heces. Existen preparados de fármacos que vienen asociados a una matriz insoluble la cual lo va liberando lentamente para lograr una liberación sostenida (fármacos de liberación lenta).
- Estructura química del fármaco: la absorción va a depender de la polaridad de las sustancias, por ejemplo los aminoglucósidos como la gentamicina son muy polares y no se absorben por el tracto GI. Hay drogas que no soportan el muy bajo pH del estómago y son destruidas en el, como la penicilina G, el omeprazol, entre otros, por lo que deben ser administrados en fórmulas con protección gástrica, lográndose la disgregación en intestino, de otro modo su biodisponibilidad se reduce mucho.
- Concentración del fármaco: siguiendo la ley de Fick, a mayor concentración mayor absorción del fármaco, por lo que se absorben en mayor medida si se los administra en ayunas (con el estómago vacío), aunque existen excepciones como el propranolol el cual aumenta su absorción luego de las comidas, probablemente por aumento del flujo esplácnico.
- Velocidad del vaciado gástrico: ésta determina el tiempo con el que el fármaco va a llegar al intestino que es el principal sitio de absorción de la droga. Hay fármacos que demoran el vaciado gástrico como los anticolinérgicos, o los alimentos, demorando la absorción de las drogas.
- Metabolismo en la luz intestinal: las enzimas digestivas destruyen polipéptidos y proteínas, por lo que no se pueden administrar por ejemplo in-

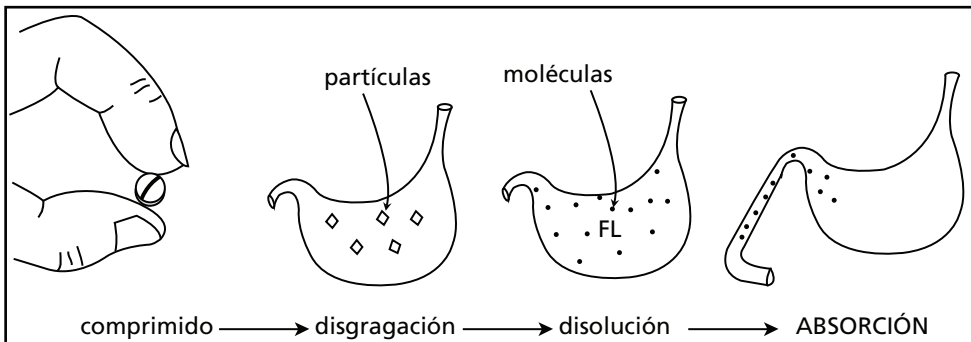


Figura 4: Proceso de absorción de un fármaco por vía oral

ulina por vía oral. A su vez muchos fármacos son eliminados por la bilis asociados a glucurónico, los que al ser hidrolizados por bacterias intestinales vuelven a su forma libre para poder ser absorbidos nuevamente, éste mecanismo se llama circuito enterohepático, y es muy importante para algunas drogas como los anticonceptivos hormonales orales. Este proceso corre riesgo de ser interferido al administrar drogas de amplio espectro que barren la flora, como la amoxicilina, obstruyendo por lo tanto la posibilidad de ser reabsorbidas estas drogas.

- **Metabolismo en la pared intestinal:** la mucosa intestinal, es el paso obligado para ser absorbidas las drogas administradas por vía oral. Las drogas pueden llegar a sufrir metabolismo a este nivel lo cual disminuye su biodisponibilidad, entre éstas encontramos a la nitroglicerina, el isoproterenol y la levodopa.
- **Metabolismo hepático:** el hígado es el órgano encargado de la metabolización de sustancias en el organismo, y debido a que luego de ser absorbidas las drogas, se dirigen por medio de la circulación portal hasta este órgano de manera inevitable una parte de la droga absorbida es metabolizada a este nivel disminuyendo la fracción capaz de llegar a la circulación general y lograr su efecto. Éste proceso se llama **metabolismo de 1^{er} paso** y es muy importante para ciertas drogas en las que se ve limitada su administración oral (entre ellas encontramos la nitroglicerina, el propanolol, la lidocaína, etc.). Éste paso puede ser evitado administrando los fármacos por vía parenteral (sublingual, endovenosa, intramuscular, etc.), ya que por estas vías se llega primero a la circulación general antes de pasar por el hígado.
- **Metabolismo pulmonar:** previo a ser liberados a la circulación general las drogas deben pasar por el pulmón, donde a nivel de los capilares pueden llegar a sufrir cierto metabolismo, aunque es menos importante que el que ocurre a nivel hepático. Todas las vías de administración excepto la intraarterial deben pasar por el pulmón.
- **Flujo sanguíneo:** el flujo sanguíneo es importante ya que va extrayendo la droga a medida que se va absorbiendo, manteniendo así el gradiente de absorción.

Ventajas de la administración por vía oral

- Es la vía más segura, económica, inocua, simple y conveniente para el paciente.

Inconvenientes de la administración por vía oral

- Hay drogas que no se absorben por vía oral, ya que son muy polares como los aminoglucósidos.
- El bajo pH gástrico puede destruir a ciertas drogas por lo que su biodisponibilidad es muy baja, por ejemplo la penicilina G, o por efecto de las enzimas digestivas intestinales como es el caso de la insulina.
- Puede producirse irritación gastrointestinal, pudiendo provocar malestar, náuseas, vómitos, diarrea, úlcera gástrica, etc. Ejemplo de esto son los AINES, tetraciclinas, etc.
- El paciente debe ser capaz de cooperar. Pacientes con coma, pediátricos o psiquiátricos suelen no poder recibir la medicación por esta vía.
- Se pueden producir alteraciones en la absorción, variando las concentraciones plasmáticas, por ejemplo al administrar la droga junto con alimentos u otros fármacos como los antiácidos.
- Las drogas pueden ser metabolizadas antes de poder llegar a la circulación general, como por ejemplo es el caso del metabolismo de 1^o paso, enzimas de la pared intestinal, o por bacterias intestinales (es el caso del *Eubacterium lentum*, que metaboliza a la digoxina disminuyendo su biodisponibilidad).

Vía parenteral: ésta a su vez se divide en muchas otras vías, a saber:

1. **Vía intravenosa:** es una vía muy importante y una de las más utilizadas del grupo de las parenterales. Es muy útil ya que se pueden manejar con mayor precisión las concentraciones plasmáticas, y el tiempo de latencia del efecto es mucho menor que el que se observa al administrar la droga por vía oral. Aquí la droga debe estar solubilizada (FL). No deben administrarse fármacos en suspensión ya que las partículas quedan retenidas en la red capilar pulmonar provocando graves inconvenientes.
2. **Vía intramuscular:** por esta vía se pueden administrar soluciones o suspensiones. Desde el músculo la droga alcanza los capilares venosos para luego ser llevada por vía venosa hasta el corazón y el resto del organismo. Un ejemplo de una suspensión es la penicilina benzatínica, el cual es un preparado de depósito, que va liberando la penicilina lentamente llegando sus efectos a durar alrededor de 1 mes.
3. **Vía subcutánea:** por esta vía al igual que la intramuscular se pueden administrar tanto suspensiones como soluciones. Como ejemplo de suspensión esta la insulina-protamina-zinc.

4. Vía intraarterial: no se la utiliza con frecuencia (sólo en algunas quimioterapias para el cáncer), se evita el metabolismo de primer paso y se logran altas concentraciones en el sitio irrigado por la arteria que deseamos.
5. Vía intratecal: las drogas son inyectadas directamente en solución en el espacio subaragnoideo, a través de la punción lumbar (a nivel de L1-L2). Esta vía es relativamente peligrosa ya que puede producir convulsiones por irritación producida por el fármaco, se pueden causar infecciones o hipertensión endocraneana. De este modo se evita la barrera hematoencefálica. Es muy poco utilizada.
6. Vía sublingual: es útil para drogas no polares, liposolubles, las que al ser absorbidas por la mucosa sublingual se dirigen por las venas del cuello hasta el corazón y luego a la circulación sistémica. De este modo se logran concentraciones óptimas en menor tiempo, y en el caso de la nitroglicerina se evita el 1^{er} paso hepático, el cual la destruye casi en su totalidad.
7. Vía rectal: es útil en pacientes que vomitan o están inconcientes o durante una convulsión (para evitar la broncoaspiración). Solo el 50% de la droga llega a la circulación portal, ya que las hemorroidales media e inferior drenan su sangre a la vena cava inferior vía hipogástrica. La absorción a este nivel es errática e incompleta. Es muy útil para administrar diazepam en niños con convulsiones febriles o status epiléptico.
8. Vía tópica: por esta vía la droga se pone en contacto por vía externa con la superficie en la que se desea máxima concentración. Entre ellas tenemos la tópica mucosa, pudiendo utilizarse en la mucosa conjuntival ocular, orofaríngea, vaginal, etc. De esta manera se pueden lograr resultados tanto a nivel local como a nivel sistémico si es lo que deseamos. Tópica en piel, pueden ser utilizados para tratar problemas en la piel, sean corticoides, antimicóticos o anestésicos, como también para actuar a nivel sistémico, como los parches de nitratos, de anticonceptivos o de nicotina. Otras drogas se utilizan a nivel del ojo con el fin de ser absorbidas por la cornea y llegar a la cámara anterior, como es el caso del timolol para reducir la presión intraocular en el glaucoma.
9. Vía inhalatoria: la vía inhalatoria es una vía muy útil y muy utilizada, ya que permite lograr grandes cantidades de la droga a nivel de los receptores a los que queremos llegar, siendo baja la cantidad de fármaco que llega al resto del organismo disminuyendo los efectos adversos y aumentando su eficacia. Las más comunes son las utilizadas para el tratamiento del asma a través de nebulizacio-

nes (como el salbutamol, y corticoides inhalatorios como la beclometasona, etc.) y para pacientes EPOC (ipratropio). Con fines de llegar hasta la circulación sistémica se encuentran los anestésicos inhalatorios como el enflurano y el halotano.

Ventajas de la vía parenteral

Por esta vía las drogas poseen una biodisponibilidad del 100%, en contraste con lo que ocurre al administrarlas por vía enteral. Las administradas por vía endovenosa poseen un tiempo de latencia más corto y es más controlable su efecto ya que es más fácil variar las concentraciones plasmáticas de dichos fármacos. Además, existen drogas las que no pueden ser administradas por vía oral como es el caso de las drogas muy polares o las que sufren extenso metabolismo de 1^{er} paso. Son muy útiles para pacientes no colaboradores (inconciente, pediátricos y psiquiátricos). Es más fácil administrar preparados de depósito por vía subcutánea o intramuscular.

Desventajas de la vía parenteral

Debe mantenerse la asepsia, siendo posible provocar infecciones en el sitio de la aplicación, se necesita personal calificado para su correcto uso, y pueden generarse efectos adversos graves como ser la inyección de preparados de depósito intravascularmente, además que es más costosa.

Métodos para demorar la absorción

Existen algunas formas utilizadas para que la absorción de la droga se realice de una manera más lenta.

- Podemos colocar adrenalina en el medicamento para provocar vasoconstricción local disminuyendo el flujo sanguíneo, manteniendo una concentración local alta por más tiempo.
- Se puede administrar la droga en forma insoluble (como es el caso de la penicilina benzatínica).
- Inyectar una solución oleosa de la droga esterificada, como es el caso de la medroxiprogesterona.

Métodos para acelerar la absorción

- Se puede aplicar calor local, o masajes en el sitio de inyección intramuscular para aumentar el flujo sanguíneo.

Distribución de las drogas en el organismo

Las drogas, al ser administradas por vía intravenosa, sufren en el organismo un proceso dividido en tres partes:

1. Fase de **dilución inicial** en la sangre, la cual es muy rápida, de alrededor de un minuto de duración, y se termina de producir luego de transcurridos dos o tres tiempos circulatorios.
2. Fase de **distribución inicial**, en la cual la droga alcanza los tejidos más irrigados del organismo, como cerebro, corazón, riñones, etc., la cual dura alrededor de 15 minutos.
3. Por último la **fase de redistribución**, en la cual la droga sale de los lugares más irrigados para llegar a los lugares menos irrigados, como grasa, piel, hueso, tendones, etc. Esta última lleva algunas horas para realizarse, y tiene como resultado la distribución real de la sustancia dependiendo de las características químicas de la misma.

Un ejemplo de esto, es lo que ocurre con el tiopental, el cual es un barbitúrico utilizado para la preanestesia. Al administrarlo por vía endovenosa, llega rápidamente al SNC debido a su alto flujo sanguíneo, y gracias a la gran liposolubilidad del tiopental, atraviesa fácilmente la barrera hemato-encefálica (BHE). Al alcanzar una alta concentración de manera abrupta, causa su efecto, pero al cabo de unos minutos el tiopental sale del cerebro hacia la sangre y se redistribuye en la grasa corporal y el músculo esquelético.

Mecanismo de pasaje de una droga desde la sangre a los tejidos y viceversa

Las drogas inyectadas por vía endovenosa se encuentran en el plasma disueltas o unidas a proteínas. Las partículas disueltas tienen la posibilidad de salir del componente intravascular a través de los poros de los capilares para llegar al líquido intersticial. Desde allí pueden interactuar con receptores extracelulares o ingresar a las células para interactuar con receptores intercelulares. A su vez, sustancias que se administran por vía intramuscular, subcutánea, etc., en las que se encuentran ya en el líquido intersticial, pueden alcanzar los capilares venosos y ser distribuidos por el organismo.

Existen ciertas limitaciones al paso de las drogas hacia un determinado tejido, tal es el caso de la barrera hemato-encefálica, la cual protege al SNC de diversas sustancias potencialmente dañinas para el mismo. En los capilares no hay poros por los que pueden difundir libremente las drogas, sino que existen uniones estrechas entre las células endoteliales, sumado a una gruesa membrana basal y bajo la protección de los astrocitos. Por lo que el paso de drogas al SNC es muy lento y restringido, debiendo pasar a través de membranas celulares drogas liposolubles

poseen mayor facilidad de acceder al SNC que las hidrosolubles. También se encuentran algunos mecanismos especiales como los transportadores de aminoácidos.

Reservorio de drogas

Se los llama así a compartimentos corporales en los que la droga se acumula, debido a sus cualidades físico-químicas.

La proteínas plasmáticas se consideran un reservorio, ya que las drogas unidas a proteínas no pueden interactuar con receptores por lo que están inactivas, las mismas se encuentran en equilibrio con la droga libre en plasma. La albúmina es la proteína plasmática a la que más comúnmente se unen las drogas, especialmente las drogas ácidas como warfarina, aspirina, etc. En el músculo esquelético se acumula la digoxina, en el tejido adiposo se depositan muchas sustancias como anestésicos generales, benzodiazepinas, barbitúricos, etc., esto se debe a la liposolubilidad de estas drogas. Pero debido a que el flujo sanguíneo al tejido adiposo es escaso, el equilibrio se logra lentamente. Esto puede servir en algunas sustancias, así como ser un problema en las intoxicaciones por otras, ya que puede utilizarse la liberación sostenida de dicha sustancia hacia plasma de manera terapéutica, como puede ser un problema la liberación lenta de un tóxico desde el tejido adiposo de manera continua y lenta.

Biotransformación de las drogas

Es el proceso de modificación de las moléculas de las drogas por acción enzimática del organismo.

Las drogas son transformadas en metabolitos, los cuales son más hidrosolubles, disminuyendo su volumen de distribución (Vd) y facilitando de este modo su excreción.

Los metabolitos pueden ser:

Inactivos: estos compuestos ya no tienen actividad biológica, son los más comunes.

Activos: a través del proceso de biotransformación, la droga es transformada a otro compuesto el que también posee actividad. Como es el caso del **diazepam** el cual posee metabolitos que pueden interactuar con los receptores activándolos. Algunas drogas son inactivas antes de ser metabolizadas por el organismo, como es el caso de la **levodopa**, la cual se decarboxila a **dopamina** en el SNC.

Tóxicos: algunos metabolitos pueden interactuar con compuestos de la célula, dañándola. Tal es el caso del metabolito del paracetamol **N-acetil-benzoquinonaimina**.

Sistemas encargados de la biotransformación

Aunque se puede llevar a cabo prácticamente en cualquier sitio, el hígado es el órgano más importante en este proceso. En menor medida el riñón, el pulmón, etc. El retículo endoplásmico liso (REL) es el componente celular donde las enzimas metabolizadoras se acumulan.

Entre las reacciones de biotransformación encontramos dos grupos:

De Fase I: compuesta por oxidación, reducción e hidrólisis (fase de transformación).

De Fase II: compuesta por acetilación, metilación y conjugación (fase de síntesis).

Reacciones de Fase I

Oxidación: la mayoría de estas reacciones se llevan a cabo en el REL, a nivel intracelular (oxidación microsomal). Uno de los componentes es el citocromo P450 (CYP450) el cual es una hemoproteína. Para su funcionamiento utiliza oxígeno molecular y NADPH. El proceso de oxidación también se puede realizar en el citoplasma celular y mitocondrias, pero en menor medida (oxidación **no** microsomal).

Reducción: son también llevadas a cabo dentro del REL.

Hidrólisis: entre ellas encontramos la producida por la pseudocolinesterasa del plasma, proteasas y peptidasas ubicadas en los lisosomas, etc.

Reacciones de Fase II

Conjugación con glucurónico: es un proceso muy importante y común en la vía final común de los fármacos. Aquí adquieren dos moléculas de glucurónico, las cuales le dan polaridad (mayor estabilidad en plasma) y son eliminadas por orina y bilis (en el intestino las bacterias poseen glucuronidasas, dejando un porcentaje de la droga libre para volver a ser absorbida (circulación entero-hepática).

Conjugación con glutatión: ocurre tanto en el REL como en el citoplasma. El glutatión tiene la capacidad de almacenar grupos sulfidrilos para catalizar reacciones al unirse a sustancias tóxicas luego de liberar el H.

Acetilación: realizada en el citoplasma por acetiltransferasas.

Metilación: catalizada por la COMT.

Factores que influyen en el metabolismo de las drogas

Existen varios factores los que al actuar sobre las drogas producen variaciones en las concentraciones plasmáticas. Si a un grupo de individuos se les admi-

nistra una dosis determinada de un fármaco y se lo dosa en sangre luego de cinco tiempo de vida media (concentración de estado estable), podemos llegar a encontrar variaciones de entre 2 a 30 veces. Entre estos factores encontramos variabilidad producida por la edad, sexo, factores genéticos, enfermedades e interacciones con otros medicamentos.

Factores genéticos

Esta variable determina que ciertos sujetos metabolicen de diferente manera algunas drogas y otros lo hagan de manera más lenta. Esto tiene mucha importancia clínica, ya que algunos (los metabolizadores lentos) al administrarse la misma dosis que los metabolizadores rápidos pueden llegar a sufrir toxicidad dosis dependiente, mientras que los segundos presentarían dosis subóptimas.

Tal es el caso de los individuos que poseen déficit en la N-acetilación, los que al ser tratados con isoniacida, son los que presentan con mayor frecuencia neuropatía periférica.

Esta variabilidad está principalmente sujeta a las diferencias enzimáticas genéticamente codificadas. La familia de enzimas metabolizadoras más importante es la del citocromo P450, en la cual existen más de 30 isoenzimas, se dividen en 12 familias y a su vez en subfamilias, ésta última posee también varios genes. Ésta se expresa de la siguiente manera:

CYP 1 A 2

1=representa a la familia

A= subfamilia

2= gen

Edad

La edad es un factor importantísimo en la metabolización de las drogas. Esto debe estar siempre presente antes de prescribir los fármacos.

El recién nacido posee inmadurez en los mecanismos de metabolización, principalmente en la conjugación con glucurónico, por ejemplo con las sulfonamidas, las que al no ser metabolizadas desplazan a la bilirrubina de su unión a albúmina, pudiendo generar un aumento de la misma libre en plasma con el desarrollo de kernicterus.

El anciano posee menor masa hepática funcional, y menor flujo sanguíneo hepático, por lo que el metabolismo de drogas es más lento en ellos.

Sexo

En general las diferencias a este nivel no son muy importantes.

Inductores enzimáticos

La actividad de las enzimas de un sujeto pueden ser estimuladas o inhibidas por diferentes sustancias. Por ejemplo el humo del cigarrillo puede estimular la CYP1A, mientras que el ketoconazol es un inhibidor de la CYP3A4.

Excreción de drogas

El riñón es el principal órgano encargado de excretar las drogas o sus metabolitos del organismo, aunque también pueden ser excretados por vía biliar, pulmonar, por piel, etc., de manera secundaria.

El **riñón** posee dos mecanismos principales para la excreción de sustancias:

Ultrafiltración glomerular: se filtran a través de los poros de los capilares glomerulares sustancias de bajo peso molecular, no unidos a proteínas plasmáticas.

Secreción tubular: el túbulo contorneado proximal es el encargado de este mecanismo.

Sistema de excreción de ácidos orgánicos. Un contrantransportador ubicado en la membrana basolateral introduce al ácido en la célula, intercambiándolo con α -ceto-glutarato, el cual reingresa a la célula cotransportado con Na, éste último gradiente está sujeto al actuar de la Na-K-ATPasa, que es la verdadera fuente de energía de este sistema de transporte. El ácido intracelular es llevado por difusión facilitada a la luz tubular para ser eliminado por la orina. Ejemplos de estas sustancias son la penicilina, tiazidas, salicilatos, probenecid, etc.

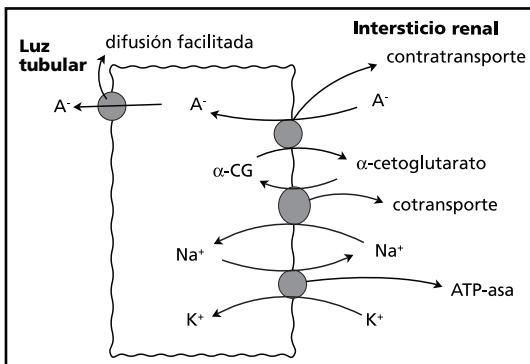


Figura 5: Sistema de excreción de ácidos orgánicos

Sistema de excreción de bases orgánicas: este sistema actúa por medio de la difusión facilitada en la membrana basocelular, la base una vez en el interior celular es contrantransportada a la luz tubular intercambiada por un H, el cual a su vez se intercambia por Na, saliendo de la misma. Este Na ingresa a la célula siguiendo un gradiente formado por la bomba de Na-K-ATPasa basolateral. Por este sistema se excretan ranitidina, metformina, cimetidina, etc.

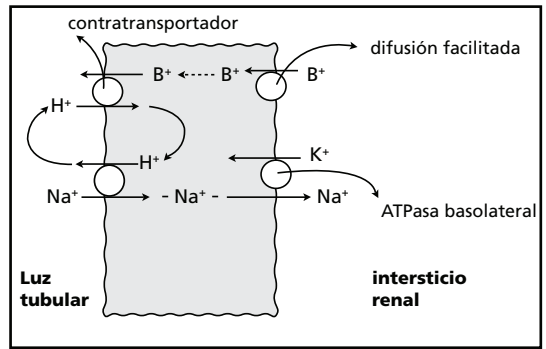


Figura 6: Sistema de excreción de bases orgánicas

Fórmula de ajuste de dosis

Las drogas que se excretan exclusivamente por vía renal, siendo su margen terapéutico estrecho, deben sufrir ajuste en la dosis, dependiendo de la función renal, por lo que pacientes con IRC no van a recibir la misma dosis que sujetos sanos.

$$\text{Dosis en IRC} = \text{Dosis} \times \text{Fracción de ajuste (FA)}$$

$$\text{FA} = 1 - \text{Fracción excretada por VFG} \times \left[1 - \frac{\text{Cl Cr del pte}}{120 \text{ ml/min}} \right]$$

La fracción de droga excretada por filtración glomerular es una constante para cada droga la que se encuentra en tablas. El Cl Cr es el clearance de creatinina del paciente el que se puede saber a través de una prueba de laboratorio o por otra fórmula más abajo citada.

$$\text{Cl Cr en varones} = \frac{(140 - \text{edad})}{72} \times \text{Peso}$$

$$\text{Cl Cr en mujeres} = 0,85 \times \frac{(140 - \text{Edad})}{72} \times \text{Peso}$$

La edad se expresa en años, el peso en kilogramos y la creatinina sérica en miligramos por decilitro (100 ml).

El **hígado** puede llegar a excretar algunas drogas por vía biliar. Algunas son secretadas conjugadas con glucurónido como los anticonceptivos hormonales orales, la morfina, etc., las que pueden ser reabsorbidas luego de ser hidrolizadas por las esterasas bacterianas, dándose de este modo la circulación entero-hepática. La concentración plasmática de algunas drogas dependen de ésta recirculación, y pueden disminuir su efectividad al ser interrumpido, como ocurre si administramos drogas de amplio espectro que barren con la flora intestinal, como es en caso de la amoxicilina, impidiendo la reabsorción y en el caso de los anticonceptivos pudiendo producirse el embarazo.

Farmacocinética Clínica

Es la ciencia que intenta explicar las diferencias en el comportamiento de las drogas en los diferentes individuos. Ya que muchos de los efectos indeseables son dosis dependientes, si logramos dosificar a cada paciente para que la C_p esté dentro de la ventana terapéutica, disminuiríamos este tipo de efectos adversos. Esto surge de que si medicamos a un grupo de individuos con una droga a una dosis igual para todos encontramos que algunos presentan efectos leves y otros efectos intensos. Los que presentan efectos leves se los denomina **Hiporreactivos** y los que presentan efectos significativos **Hiperreactivos**.

A su vez si este efecto es medible, y logramos en todos los sujetos el mismo efecto, veremos que la dosis administrada a cada uno de ellos difiere.

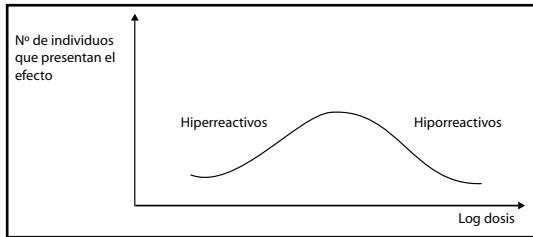


Figura 7

La diferencia en la dosis se puede deber a causas tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas.

Causas farmacodinámicas: para poder estudiar estas variables, todos los individuos deben presentar las mismas C_p del fármaco, o sea que la cantidad de fármaco con posibilidad de interactuar con receptor es la misma, por lo que la variabilidad de efectos estaría determinada por diferencias en la sensibilidad de los receptores.

Causas farmacocinéticas: si a un grupo de individuos se le administra la misma dosis de una droga por un período de 5 tiempos medios y luego se mide al C_p , veremos que existen diferencias de las mismas. Estas variaciones son producidas por proceso farmacocinéticos como diferencias en la absorción, metabolismo y excreción de las drogas.

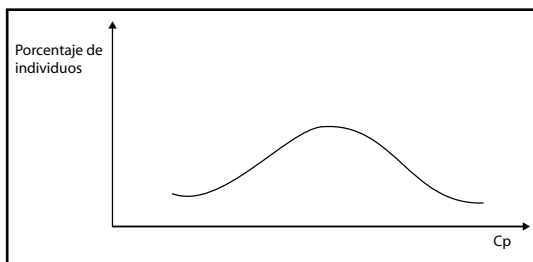


Figura 8

El objetivo de la farmacología clínica es lograr una posología (dosis e intervalo de administración) que lleve a la C_p dentro del rango terapéutico, obteniendo así efectos buscados con un mínimo de efectos adversos dosis dependientes.

Rango terapéutico o ventana terapéutica

Es la concentración plasmática de una droga dentro de la cual se obtienen efectos terapéuticos óptimos con un mínimo de efectos adversos dosis dependiente.

Este margen es muy variable para las diferentes drogas. Aquellas que poseen un índice terapéutico estrecho, son drogas de difícil manejo clínico como es el caso de la teoflina, entre otras.

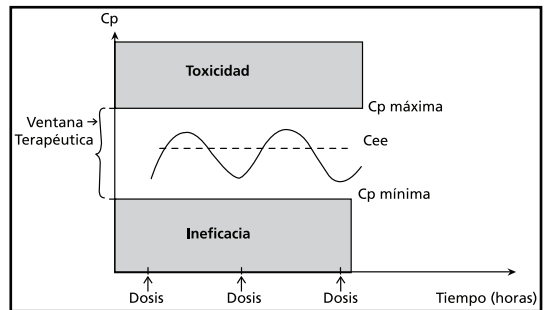


Figura 9: Rango terapéutico

La ventana terapéutica posee una concentración plasmática máxima y una mínima, las cuales marcan o delimitan, por fuera se producen efectos adversos dosis dependientes (por encima) o efectos subóptimos (por debajo).

Los fundamentos de la farmacocinética clínica son:

- La intensidad de los efectos de los fármacos está relacionada con su concentración en el sitio de acción.

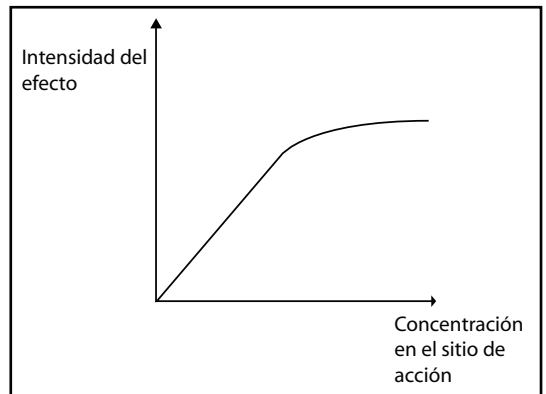


Figura 10

- La duración del efecto está relacionada con el tiempo que la droga está presente en el sitio de acción.

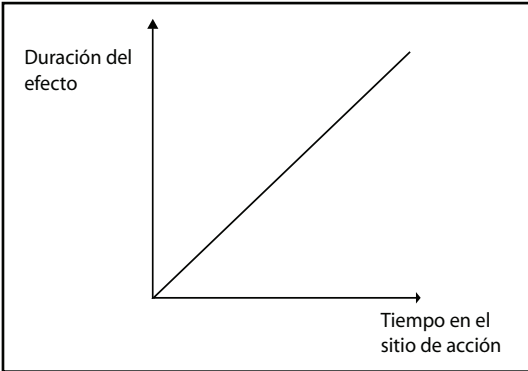


Figura 11

- La concentración en el sitio de acción es proporcional a la C_p .

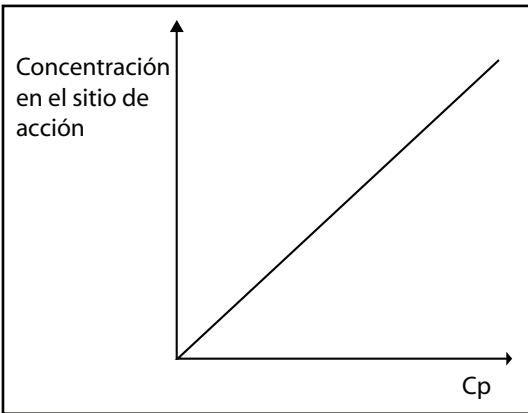


Figura 12

Existen excepciones a estos fundamentos:

En contra de la 1ª ley:

- Si se desarrolla tolerancia farmacodinámica, por más que aumentemos la concentración de la droga en el sitio de acción no va a aumentar la intensidad del efecto.
- Al realizarse tratamientos con drogas sinérgicas o antagonicas.
- Cuando la droga genera metabolitos activos como el diazepam, ya que hay sustancias no medibles que actúan sobre los receptores (similar al tratamiento con drogas sinérgicas).

En contra de la 2ª ley:

- Las drogas que se unen de forma irreversible al receptor, ya que no importa el tiempo en el sitio de acción sino el tiempo que lleve resintetizar al receptor.

Estudio matemático en farmacocinética

El movimiento de las drogas en el organismo puede interpretarse a través de modelos matemáticos, que simplifican lo que ocurren en la realidad. Estos modelos representan los diferentes lugares en donde se podría ubicar la droga a través de compartimentos, en éstos la droga estaría distribuida de manera homogénea.

Este esquema es muy complejo para interpretarlo desde el punto de vista matemático, por lo que se prefiere el modelo unicompartmental.

Modelo unicompartmental

En este modelo se considera que la droga al ingresar al organismo se distribuye de manera instantánea, y homogénea por todo el compartimento. Además, se considera una sola vía de salida de la droga (metabolismo, excreción).

- Modelo en estado estable: significa que la velocidad de entrada de la droga es la misma que la velocidad de salida. Si la droga es administrada por vía endovenosa, la dosis debe ser igual a la cantidad de droga eliminada por unidad de tiempo. En cambio si la administración es intermitente, la velocidad de entrada va a estar determinada por la dosis administrada dividida por la unidad de tiempo (D/T). La velocidad de salida de la droga estaría determinada por la cantidad total de droga en el organismo (M) multiplicada por una constante de eliminación (k) que se expresa en unidad de tiempo a la menos 1 (τ^{-1}).

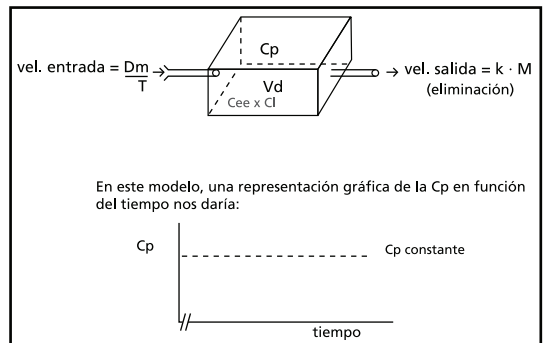


Figura 13: Modelo unicompartmental

Lo representado dentro del cubo estaría dado por el volumen de distribución de dicha sustancia.

Diferentes modos de administrar una droga

- Inyección endovenosa rápida: este tipo de administración, produce una alta concentración de la droga al inicio de la administración, la cual si

no es repetida, lleva a un descenso de la concentración producida por acción del metabolismo y excreción de la misma.

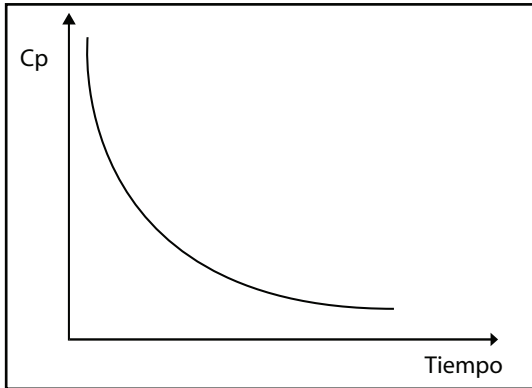


Figura 14

$$C_p = C_0 \times e^{-K \times t}$$

C₀: es la concentración de la droga a tiempo cero, es decir la concentración que se dosaría si la distribución fuera instantánea.

e: es la base de los logaritmos neperianos (2,71828)

K: es la constante de eliminación, que representa la fracción o porcentaje de la droga total dentro del organismo que es eliminada por unidad de tiempo.

- Inyección endovenosa constante: en este modelo, luego de transcurridos cinco tiempos de vida media de la droga, se llega a una meseta, o modelo en estado estable, en el que la droga ingresa al organismo a la misma velocidad de la que sale.

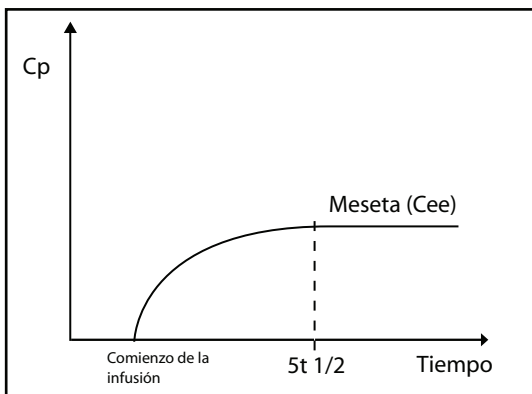


Figura 15

- Administración oral de dosis única: al administrar una droga por vía oral, a diferencia de lo que ocurre por vía endovenosa, la droga se va absorbiendo de manera más lenta, y no se alcanzan las mismas concentraciones máximas ya que antes

de que se absorba la última molécula ya se están produciendo metabolismo y excreción de la misma dentro del organismo.

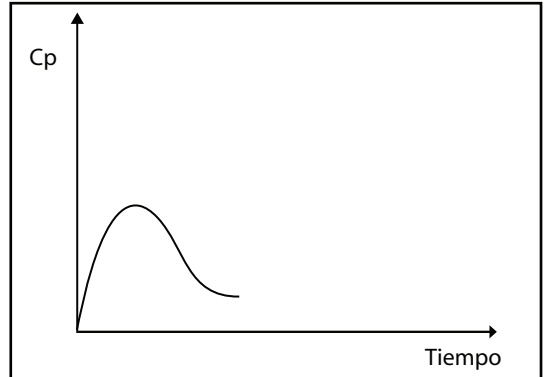


Figura 16

- Administración por vía oral de varias dosis a intervalos iguales: podemos observar que luego de 5 tiempos de vida media, la concentración plasmática fluctúa dentro de la concentración máxima y mínima, estando también en un estado estable.

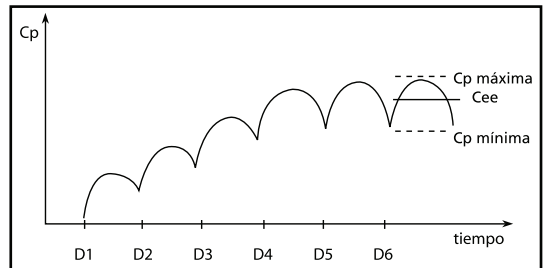


Figura 17

Tipos de cinética

- Cinética de absorción
- Cinética de distribución
- Cinética de eliminación (metabolismo y excreción)

Cinética de absorción

Está determinada por la **biodisponibilidad**. Se puede definir como el porcentaje o fracción de la droga administrada que luego de ser absorbida llega a la circulación general. Esta varía mucho entre los medicamentos, por diferentes factores como los físico-químicos, y otros vistos con anterioridad, ya que deben pasar la mucosa intestinal ser sometida a la acción de diferentes enzimas intestinales, metabolismo hepático y pulmonar, etc. A su vez también se suscitan diferencias entre las drogas de distintas marcas, lo que produce Cp elevadas en algunos pacientes y Cp insuficientes en otros.

Una droga administrada por vía oral en un individuo realiza la siguiente curva:

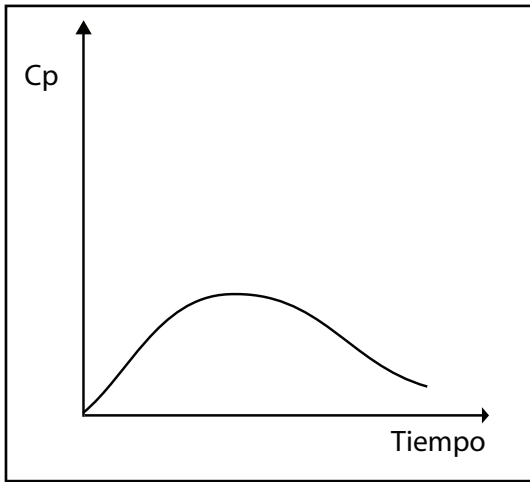


Figura 18

Si luego realizamos dosajes de las concentraciones plasmáticas al mismo paciente pero la administración es endovenosa (biodisponibilidad de 100%) obtenemos la siguiente curva:

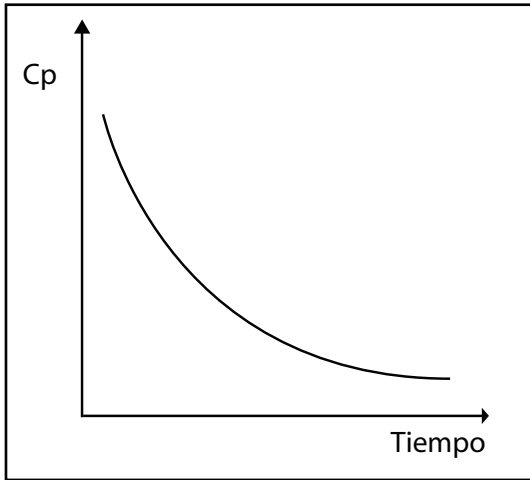


Figura 19

La biodisponibilidad se calcula al dividir el área debajo de la curva formada al administrar la droga por vía oral sobre el área bajo la curva formada al administrar la droga por vía endovenosa.

Cinética de distribución

No posee mucha utilidad en la práctica clínica por lo que no la estudiaremos aquí.

Cinética de eliminación

Existen dos tipos de cinética de eliminación: 1- cinética lineal o de primer orden, es la más común para los fármacos, y 2- la cinética no lineal o de orden 0, que se da con pocas drogas, o con ellas a dosis tóxicas.

Cinética de primer orden o lineal: lo importante aquí es recordar que lo que se extrae del organismo es una fracción o porcentaje de la droga por unidad de tiempo. Este porcentaje o fracción es siempre el mismo. Por ejemplo, una droga es eliminada a un 20% por hora, si tenemos una concentración de 100mg/ml en una hora tendremos 80mg/ml (se eliminaron 20mg/ml o sea 20% de 100mg/ml). En la próxima hora se extraerán del plasma otro 20% de la droga, pero esta vez no serán 20mg/ml, sino el 20% de 80mg/ml que es 16mg/ml. (Figura 22)

El clearance permanece constante, independientemente de la C_p (siempre es una fracción). $Cl = k \times V_d$.

La velocidad de cambio de la C_p depende de la C_p .

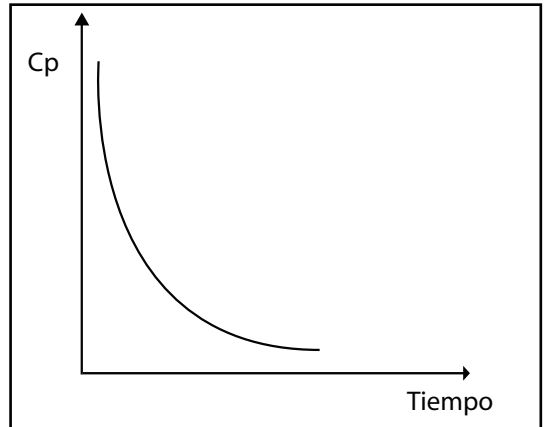


Figura 20: Clearance en cinética lineal

Cinética de orden 0 o no lineal: en este tipo de cinética lo que se excreta por unidad de tiempo es una cantidad constante de droga del organismo. Esto se da porque los sistemas de eliminación de la droga se encuentran saturados. Si en el organismo existe una concentración de 100mg/ml de una droga y es eliminada a una velocidad de 20mg/ml por hora, dentro de una hora tendremos 80mg/ml, dentro de otra hora más se encontrarán 60mg/ml porque lo que se elimina es siempre una cantidad constante (V_m).

El clearance depende de la C_p . $Cl = V_m / (k + C_p)$

La velocidad de cambio de la C_p no depende de la C_p , sino de la capacidad de los sistemas de eliminación.

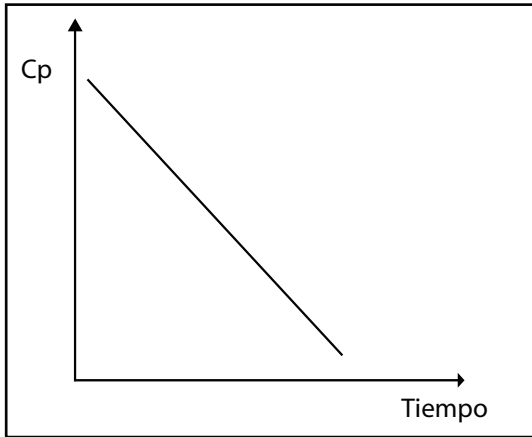


Figura 21: Clearance en cinética no lineal

Cinética lineal o de 1º orden

Un porcentaje de la droga es eliminada por unidad de tiempo.

El *clearance* permanece constante, independiente de la Cp. La velocidad de cambio de la Cp depende de la Cp.

Cinética no lineal o de orden 0

El *clearance* depende de la Cp. Una cantidad constante de la droga es eliminada del organismo por unidad de tiempo. La velocidad de cambio de la Cp no depende de la Cp.

La importancia clínica de estos tipos de cinéticas de eliminación va a ser que las drogas de cinética no lineal (como la fenitoina, la aspirina a dosis tóxicas o el alcohol a dosis tóxicas) van a sufrir grandes aumentos de su concentración plasmática (aumentos exponenciales) con pequeños aumentos de la dosis, por lo que se producirán de manera más fácil efectos adversos dosis dependientes e intoxicaciones por las mismas, son drogas de difícil manejo. En cambio con las drogas que poseen eliminación de primer orden, los aumentos de las concentraciones plasmáticas van a estar directamente relacionadas con los aumentos de las dosis. Son drogas de más fácil manejo, ya que se pueden predecir sus variaciones en la concentración.

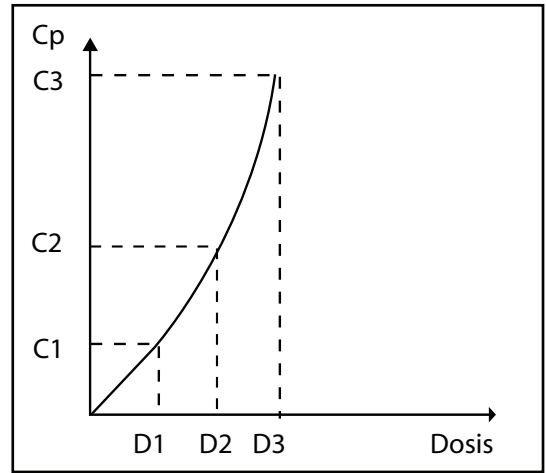


Figura 23: Nótese el gran incremento de las Cp al aumentar progresivamente la dosis

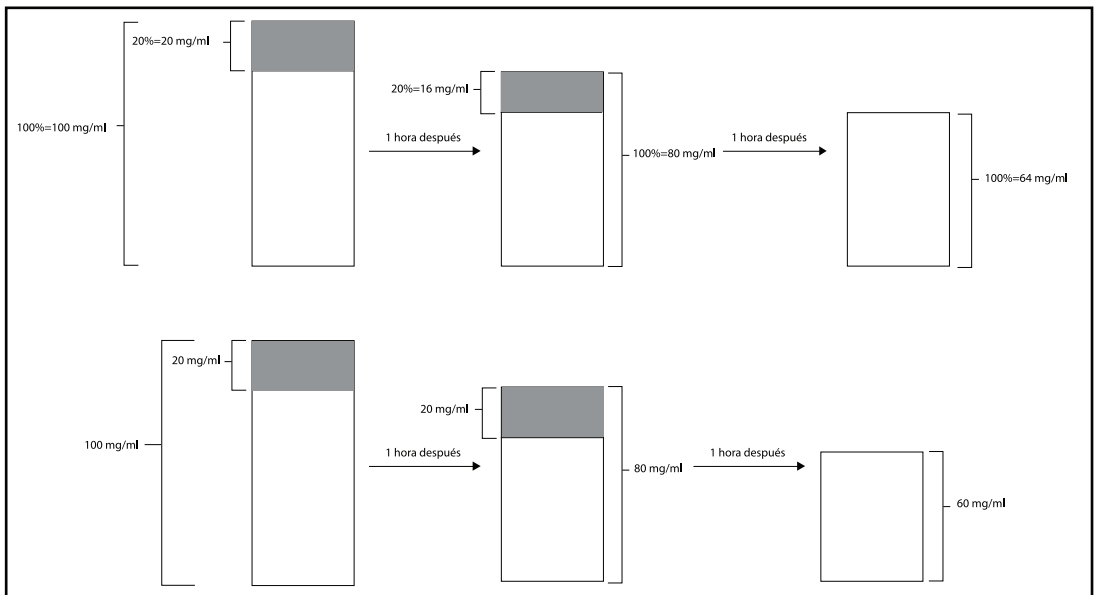


Figura 22: Comparación de la excreción de una droga de cinética lineal y no lineal

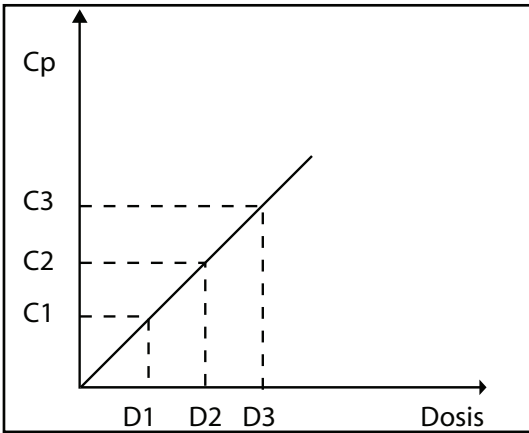


Figura 24: Aquí los aumentos de la Cp son predecibles y progresivos (droga de cinética lineal)

Parámetros farmacocinéticos

Constante de eliminación (k): esta representa el porcentaje o fracción de la droga encontrada en el organismo que es eliminada por unidad de tiempo. Suma los procesos de metabolización y excreción de un fármaco.

$$K = \frac{\ln Co / Cp}{t}$$

- In = logaritmo neperiano
- Co = concentración inicial
- Cp = concentración plasmática
- T = tiempo

Tiempo de vida media (t 1/2): es el tiempo que le lleva a una droga disminuir su concentración plasmática a la mitad de la concentración plasmática inicial. Este factor esta determinado por el clearance de la droga (si se produce algún cambio en el clearance, por ejemplo IRC, IH o hay una interacción medicamentosa que hace que la droga se elimine de manera más lenta, afectará directamente en el tiempo medio) y el volumen de distribución del fármaco (las drogas de mayor Vd poseen vidas medias más largas).

$$T_{1/2} = \frac{0,693}{K}$$

Eliminación y acumulación en relación con el tiempo medio

Si a un paciente en tratamiento con una determinada droga se le suspende, dicho fármaco irá disminuyendo su concentración plasmática a la mitad al cabo de transcurrido un tiempo medio, y en el siguiente tiempo medio esa mitad disminuirá a la mitad, y así sucesivamente.

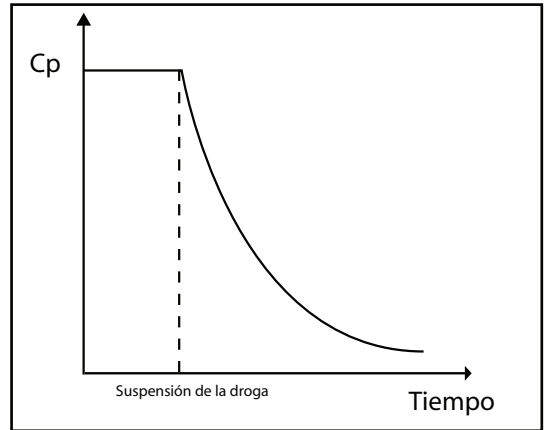


Figura 25

Con respecto a lo que ocurre con la acumulación, podemos observar que si se administra un fármaco a intervalos menores que 3 o 4 tiempos medios, se produce acumulación hasta llegar a una meseta en la cual se estabiliza el sistema, ingresando la misma cantidad de droga de la que sale. Esto se logra luego de 5 dosis.

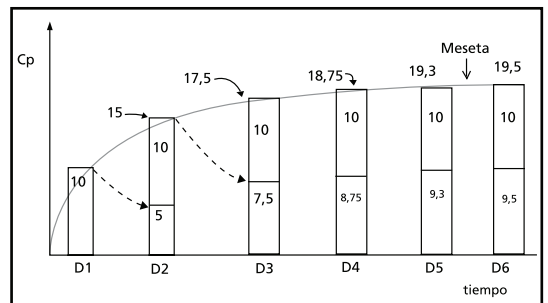


Figura 26

Número de t 1/2	Porcentaje de eliminación	Porcentaje de la Cp inicial que queda
1	50	50
2	75	25
3	87,5	12,5
4	93,75	6,25
5	96,87	3,125
6	98,44	1,56

Tabla 1: Eliminación de una droga en relación con el tiempo medio

El valor de la primer dosis elevó la C_p hasta 10, luego de un tiempo medio la C_p disminuyó a 5, allí administramos otra dosis de droga, elevando la C_p a 15. En el próximo $t_{1/2}$ la C_p lo llevo a 7,5. Al darle otra dosis la C_p sube a 17,5, si seguimos repitiendo este proceso, llegaríamos a un estado estable.

Relación del tiempo medio con otros parámetros

- Con el volumen de distribución (V_d): la relación es directamente proporcional, o sea que si el V_d es mayor, mayor va a ser el $t_{1/2}$ (más largo). Si por algún proceso patológico el V_d se agranda, como es el caso de la hipoproteinemia, el tiempo medio se alarga.
- Con el *clearance*: la relación es inversamente proporcional, por lo que si el *clearance* disminuye, el tiempo medio se alarga, como es el caso de la insuficiencia renal aguda, o si por acción de alguna sustancia se estimula la metabolización de otra, como el caso de la cafeína y las metilxantinas, aumentando el *clearance*, el V_d disminuye.

Volumen de distribución

Es un volumen **hipotético** (o sea que no existe en realidad) en el cual la droga debería ser disuelta para encontrarla a la misma concentración que en el plasma, por lo que se expresa en unidad de volumen por kilogramo de peso (ml, l, etc./kg). Por ejemplo, luego de administrar 500 mg de aspirina encontramos en plasma una concentración de 0,5 mg/ml, habría que buscar en qué cantidad de líquido habría que disolver esos 500 mg de aspirina para llegar a una concentración de 0,5 mg/ml.

$$V_d = M / C_p$$

M = masa total de la droga en el organismo

Hay drogas que poseen V_d muy superiores a la cantidad de agua corporal total (por ejemplo amiodarona 60 l/kg en una persona de 70 kg serían 4200 l). Esto estaría dado porque poseen una distribución muy amplia en los tejidos quedando una pequeña proporción en plasma a ser dosada.

Las drogas que pueden llegar hasta el interior celular, poseen V_d muy grandes, similar al del agua corporal total (0,6 l/kg), ellas son el alcohol, la cafeína, etc. Drogas que llegan sólo al LEC (líquido extracelular) poseen un V_d similar al suyo (0,2 l/kg), por ejemplo los aminoglucósidos, el manitol, etc. Las drogas muy grandes que no salen del plasma o que están muy unidas a proteínas plasmáticas poseen un V_d similar al del plasma (0,05 l/kg).

Otra fórmula para calcular el V_d sería:

$$V_d = CI / k$$

CI = *clearance*

Clearance

Se lo podría definir como el volumen de plasma depurado de una droga por unidad de tiempo (ml/min), o por la fracción del V_d que se depura de una droga por unidad de tiempo.

Lo que en realidad significa es la velocidad de eliminación de una droga del organismo. El *clearance* resulta de la suma de *clearances* parciales, CI hepático más CI renal, más CI pulmonar, etc.

Clearance hepático: es muy importante para drogas liposolubles. Su valor máximo es de 1,5 lts por minuto, ya que este es el flujo sanguíneo hepático, y querría decir que la droga que pasa por el hígado es totalmente eliminada de la sangre. Drogas de alto *clearance* hepático son los nitritos, los β -bloqueantes como el propranolol, la morfina, etc. Poseen un CI mayor de 100 ml/min.

Clearance renal: su valor máximo está dado también por el flujo sanguíneo renal el que es de 1,2 l/min, para que una droga se elimine completamente de la sangre en un solo paso a través de los riñones debe ser excretada activamente por el sistema de excreción de los túbulos, ya que la fracción de filtración renal normal es del 20% del flujo sanguíneo. (Lo máximo que se filtran son 120 ml/min).

Plateau o meseta

Es el estado en el que la droga administrada iguala la velocidad de entrada con la de excreción. Se alcanza si administramos dosis iguales a intervalos iguales luego de 5 tiempos de vida media.

- A través de la infusión continua: (Figura 27)
- A través de la administración intermitente se logran variaciones de la concentración entre la C_p máxima y la C_p mínima, siendo un promedio calculado la concentración de estado estable (C_{ee}). (Figura 28)

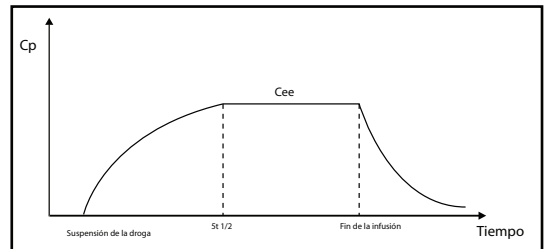


Figura 27: Plateau

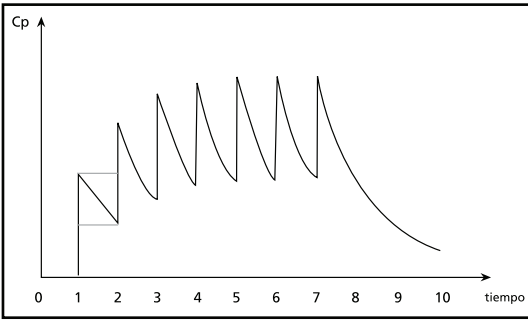


Figura 28: Administración de una droga a intervalos de un tiempo medio

Dosis de carga

Es la administración de una droga a una mayor velocidad que la habitual, para conseguir rápidamente una concentración de estado estable, sin necesidad de tener que esperar los cinco tiempos medios (se busca saturar los sitios de depósitos de manera rápida).

$$Dc = Cee \times Vd$$

Dc = dosis de carga

Cee = concentración de estado estable

Regímenes de dosificación

Vimos anteriormente que si administráramos una droga con una dosis X en un intervalo de un tiempo medio, luego de 5 dosis se alcanza un plateau.

- Si decidimos administrar la misma dosis pero a la mitad del tiempo anterior, o sea a mitad de un tiempo medio, llevamos la concentración de estado estable al doble de la que consiguiéramos con anterioridad, manteniendo la oscilación entre la Cp máxima y la Cp mínima sin modificaciones. (Figura 29)

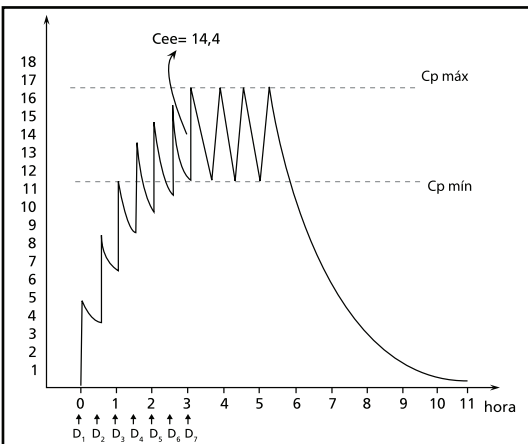


Figura 29: Administración de una droga a igual dosis pero a la mitad de un tiempo medio

- En cambio si lo que hacemos es duplicar la dosis conservando el intervalo de un tiempo de vida media, lo que logramos es una concentración de estado estable del doble que la anterior, pero el rango de variación entre la Cp máxima y mínima se duplicó. (Esto último es útil en drogas como los aminoglucósidos, en los que los picos de concentración realizan su efecto bactericida, y en los profundo valles, dejan a las células reparar sus daños para evitar su muerte). (Figura 30)

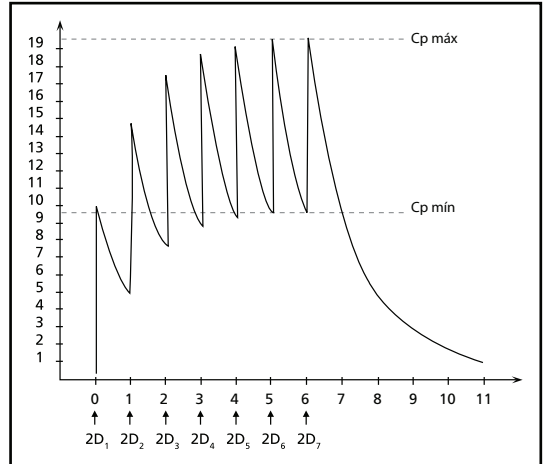


Figura 30: Administración de una droga al doble de la dosis conservando el intervalo de un tiempo medio

Farmacodinamia

Los efectos terapéuticos y tóxicos de los fármacos se deben a sus interacciones con otras moléculas en el paciente. La mayor parte de los fármacos actúa relacionándose con macromoléculas específicas de manera que modifican la actividad bioquímica o biofisiológica de éstas. Este concepto se denominó hace más de un siglo como **Receptor** que puede definirse como el componente de una célula u organismo que interactúa con un fármaco e inicia la cadena de fenómenos bioquímicos que originan los efectos observados en dicho sistema (ya sea un órgano aislado o un organismo vivo).

La **Farmacodinamia** es la parte de la farmacología que estudia la interacción de los fármacos con los diferentes sistemas orgánicos y los efectos que producen dichas interacciones a nivel del organismo.

Mecanismo de acción de los fármacos

Existen diversos mecanismos por los cuales los diferentes fármacos van a producir sus efectos, entre ellos encontramos los siguientes:

- A) *Sobre el Agua Corporal*: estos fármacos son sustancias osmóticamente activas por lo que tienen la capacidad de absorber agua. Esta característica les da el poder de modificar la cantidad de agua en el organismo (por ej., Manitol como diurético; Sulfato de Magnesio como laxante; Dextranos como expansores plasmáticos; etc.)
- B) *Sobre el pH*: estas sustancias, al tener la capacidad para interactuar con hidrógeno u oxidrilos, pueden variar el grado de acidez o alcalinidad de los diferentes sistemas orgánicos. Por ejemplo, podemos citar el Hidróxido de aluminio y el Hidróxido de Magnesio como antiácidos a nivel gástrico, o bien el Cloruro de Amonio acidificando la orina.
- C) *Sobre Iones Metálicos*: existen ciertas sustancias que forman uniones fuertes con iones metálicos y permiten su eliminación tales como el Dimercaptol (BAL) para la intoxicación por arsénico, mercurio y plomo.
- D) *Sobre Lípidos de la Membrana*: estos fármacos, al unirse al ergosterol de la membrana plasmática, pueden alterar la permeabilidad y producir su efecto (por ejemplo, Anfotericina B como fungicida).
- E) *Sobre la Membrana Celular*: algunas sustancias se distribuyen sobre la membrana y alteran muchas de sus funciones específicas, como los Anestésicos generales Gaseosos (óxido nítrico, halotano, etc.).
- F) *Sobre los Ácidos Nucleicos*: los antineoplásicos y los antivirales interactúan con el ADN provocando enlaces cruzados fuertes y rupturas en las cadenas determinando el daño del mismo.
- G) *Sobre Proteínas*: entre las más importantes encontramos a los Receptores de Membrana que van a ser desarrollados más adelante.

Mecanismos de señalización y acción farmacológica

La mayor parte de la señalización transmembrana se lleva a cabo por unos cuantos mecanismos moleculares diferentes. Se conocen bien cinco de dichos mecanismos: (Figura 1)

- 1- Utilización de un ligando liposoluble para cruzar la membrana.
- 2- Empleo de una proteína receptora transmembrana unida a un sistema enzimático.
- 3- Empleo de un receptor transmembrana unido a una proteína tirosina cinasa.
- 4- Utilización de un conducto iónico.
- 5- Utilización de un receptor transmembrana unido a una proteína con capacidad GTPasa (proteína "G").

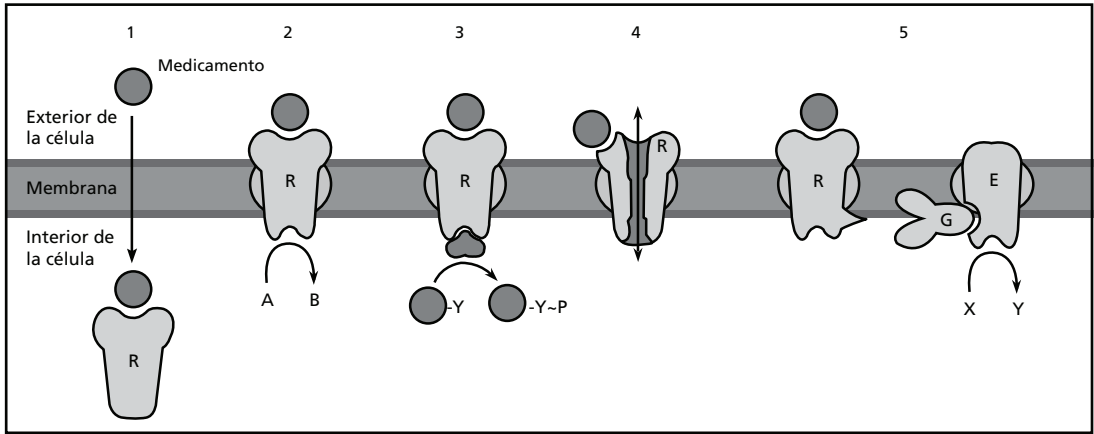


Figura 1: Mecanismos moleculares para la señalización transmembrana

Receptores intracelulares para ligandos liposolubles

Diversas señales hormonales son suficientemente liposolubles como para atravesar la membrana plasmática y actuar sobre los receptores intracelulares. Este complejo Sustancia-Receptor se trasloca al núcleo y regula la transcripción de ADN (estimulándola o inhibiéndola).

El mecanismo que emplean las sustancias que actúan regulando la expresión génica tiene dos consecuencias terapéuticas importantes: 1) tienen una latencia de por lo menos 30 minutos; 2) los efectos pueden persistir durante horas o días después de que la concentración de la sustancia a disminuido a cero.

Ejemplos de estos receptores son los de los **glucocorticoides**, los **retinoides**, las **hormonas tiroideas**, la **vitamina D** y las **hormonas sexuales**.

Enzimas transmembrana reguladas por ligando

Esta clase de moléculas receptoras media los primeros pasos en la señalización por insulina, factor de crecimiento epidérmico, factor natriurético auricular, etc.

Son en realidad proteínas transmembrana constituidas por un dominio extracelular fijador del ligando, un dominio transmembrana y un dominio intracelular unido a un sistema enzimático capaz de amplificar la señal a través de la fosforilación de la tirosina y creando segundos mensajeros.

Conductos con compuerta de ligandos (canales iónicos)

Muchos de los fármacos de mayor utilidad en la medicina clínica actúan simulando o bloqueando las acciones de los ligandos endógenos que regulan el flujo de iones a través de conductos de la membrana plasmática. Los ligandos naturales incluyen acetilcolina, ácido γ -aminobutírico (GABA) y aminoácidos excitatorios (glicina, glutamato, etc.).

Cada uno de estos receptores transmite su señal a través de la membrana plasmática incrementando la conductancia transmembrana del ion pertinente y modificando así el potencial eléctrico a través de la misma.

Por ejemplo, la acetilcolina ocasiona la apertura del conducto iónico en el receptor de acetilcolina nicotínico, lo cual permite que el Na^+ fluya en el sentido normal de su gradiente de concentración al interior de la célula, y se produzca un potencial posináptico excitativo localizado (despolariza la membrana). Este receptor es un pentámero constituido por cinco subunidades polipeptídicas que atraviesan la bicapa lipídica conformando un cilindro. Cuando dos moléculas de acetilcolina se unen a sitios específicos, se producen cambios conformacionales que dan como resultado la apertura del conducto acuoso central, por el que penetran en la célula iones sodio procedentes del líquido extracelular.

Receptores acoplados a proteínas G

Este tipo de receptores está formado por siete dominios transmembrana unidos entre sí por cadenas de aminoácidos que forman asas extra e intracelulares. En la cara intra citoplasmática se encuentran las *proteínas G*, que están acopladas al receptor. Estas pro-

teínas son las encargadas de transmitir la señal desde el receptor hacia el efector (activándolo o desactivándolo), que puede ser una proteína de membrana con actividad enzimática o un conducto iónico. En general la activación de dicho efector cambia las concentraciones plasmáticas de segundos mensajeros como el AMPc, Inositol trifosfato (IP3), diacilglicerol (DAG), Ca, GMPc, etc.

La familia de las proteínas G contiene varias subfamilias funcionales que están acopladas a distintos tipos de receptores y efectores:

- a- Proteína Gs: esta proteína se encuentra acoplada a receptores adrenérgicos β_1 , β_2 , β_3 y dopaminérgicos D1, los cuales producen la activación de la adenilciclasa y la apertura de canales de calcio. En los casos en que activa la adenilciclasa, se aumenta la concentración intracelular de AMPc; mientras que si se abren canales de calcio, se produce un aumento de la concentración intracelular del mismo.
- b- Proteína Gi: esta subfamilia se acopla a receptores muscarínicos M2, adrenérgicos α_2 y dopaminérgicos D2. Al activarse provocan la inhibición de la adenilciclasa (disminuyendo las concentraciones intracelulares de AMPc) y la apertura de canales de potasio (hiperpolarizando la membrana).
- c- Proteína Gq: ésta está unida a receptores muscarínicos M1 y M3 y a los adrenérgicos α_1 . Al activarse estimula a la fosfolipasa C que produce IP3 y DAG al metabolizar lípidos de membrana.

Receptores de reserva

En las células puede haber un número mayor de receptores que los necesarios para producir la respuesta máxima. Por lo tanto no es imprescindible que un agonista ocupe todos los receptores para producir el máximo de efecto. Estos receptores en exceso son denominados *Receptores de Reserva*.

Por ejemplo, en la membrana celular post-sináptica de la placa neuromuscular existen unos 20.000 receptores para acetilcolina. Si se bloquea hasta un 50% de los mismos con un antagonista como la Bungarotoxina, todavía se puede obtener la respuesta máxima al estimular el nervio.

La existencia de receptores de reserva tiene relación con una propiedad de las drogas llamada *Eficacia*. Este parámetro refleja el límite de la relación dosis-respuesta sobre el **eje de la respuesta** (ver más adelante). Poniendo un ejemplo encontraríamos un agonista que ocupando solamente el 0,1% de los receptores produce la respuesta máxima, mientras que otro necesitaría ocupar el 100% de los receptores para obtener la misma respuesta.

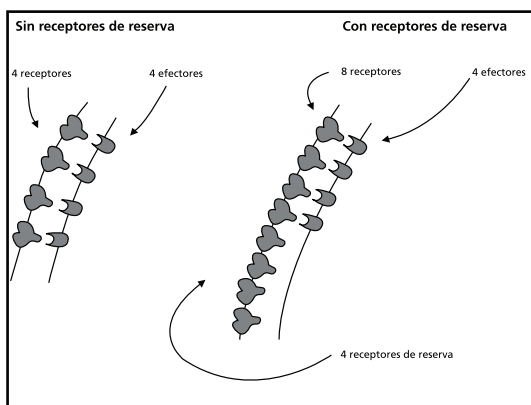


Figura 2: Receptores de reserva

Regulación de los receptores

Los receptores no se encuentran fijos y estables a través del tiempo. Están sometidos a procesos de desensibilización y sensibilización de acuerdo con las variaciones en las condiciones del organismo.

Desensibilización

Cuando las células son estimuladas por un tiempo prolongado con agonistas, puede aparecer un fenómeno en el cual vemos una disminución en la respuesta celular para la misma concentración del fármaco. Este estado ha sido llamado *estado refractario* o *down regulation*. Por ejemplo, la administración repetida de agonistas β -adrenérgicos, para producir broncodilatación en el tratamiento del asma, produce una disminución de la respuesta; por otro lado los pacientes insulino-resistentes requieren mayores dosis de insulina. En estos pacientes se ha detectado una disminución del número de receptores en las membranas celulares y una menor respuesta a su activación.

Se han descrito al menos dos mecanismos que explican este fenómeno:

- 1) Internalización del receptor: Se produce una disminución de la concentración de receptores en la superficie de la membrana celular por endocitosis de los mismos.
- 2) Fosforilación del receptor: En algunos receptores (como los β -adrenérgicos) se produce la fosforilación de restos carboxilo terminal en su porción intracelular, reacción mediada por la enzima *β -adrenorreceptor-quinasa*, lo que produce un cambio conformacional que lo lleva a unirse a una proteína llamada *β -arrestina*, determinando así la inutilización momentánea del receptor.

Supersensibilidad

La disminución duradera de la estimulación de los receptores por el agonista puede provocar el fenómeno de supersensibilidad, que determina una mayor respuesta celular para la misma concentración del fármaco. Este estado ha sido llamado *up-regulation*.

En pacientes tratados durante mucho tiempo con agonistas de receptores β -adrenérgicos, la supresión brusca ha provocado angina de pecho o infarto de miocardio, este efecto se ha interpretado como la síntesis adicional de receptores en el tejido cardíaco. Asimismo en pacientes con enfermedad de Parkinson, se ha encontrado, en el putamen y núcleo caudado, una mayor densidad de receptores dopaminérgicos (ya que en esta patología hay una disminución de la dopamina a nivel nigro estriatal).

Cascadas de amplificación

Denominaremos **cascada de amplificación** a los pasos intermedios entre la activación del receptor y la respuesta celular. Intervienen en el proceso enzimas y algunos componentes de menor peso molecular, como nucleótidos cíclicos (AMPc y GMPc), el calcio iónico, derivados de lípidos de

la membrana como derivados del ácido araquidónico (IP3 y DAG).

Este mecanismo puede ejemplificarse de una manera sencilla al analizar los pasos del proceso de activación de un receptor acoplado a una proteína Gs:

- El receptor activado puede activar varias proteínas Gs, las cuales activan a su vez varias moléculas de adenilciclasa.
- Como la adenilciclasa es una enzima, su actividad catalítica le permite producir miles de moléculas de AMPc.
- Por su parte, estos miles de moléculas del segundo mensajero (AMPc) activan a miles de moléculas de su blanco: proteinquinasa A. (*Nota:* otros segundos mensajeros activan proteinfosfatasas, actuando sobre otros sustratos.)
- Los sustratos de la proteinquinasa A son a su vez enzimas, que producen la fosforilación de sustancias para provocar una respuesta. Por ejemplo, con la activación del receptor β 1 se fosforila la troponina, aumentando la fuerza contráctil **miocárdica**; mientras que con la activación del receptor β 2 se fosforila la miosinquinasa, que inactiva y relaja el **músculo liso**. (Figura 3)

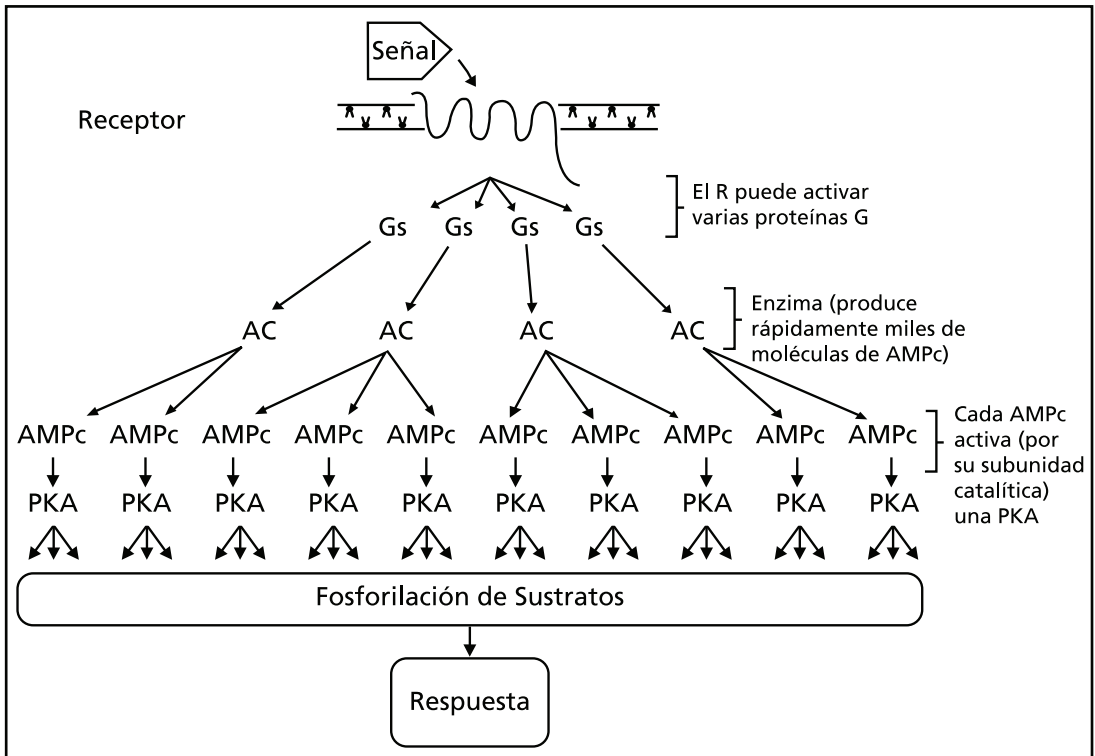


Figura 3: Amplificación de señal

La respuesta celular

La medición de la respuesta celular, efectuada a través de la respuesta de órganos y tejidos a las drogas (efectos farmacológicos), ha sido la base de la Farmacología desde sus inicios.

A continuación explicaremos los resultados de dichos estudios que dieron forma a las Curvas Dosis-Respuesta.

- A) Graduadas: con ellas se estudian los efectos de distintas **dosis** de los fármacos, sobre los **efectos** que se manifiestan en forma continua, como puede ser el acortamiento de un músculo. Son útiles para el estudio de las interacciones de las drogas con los receptores y hacer comparaciones entre distintas drogas.
- B) Cualitativas: con ellas se estudian los efectos cualitativos, es decir, que se presentan o no, como por ejemplo la muerte. Se construyen midiendo la **frecuencia** (o porcentaje) de individuos que, para cada dosis, presentan el **efecto** estudiado. Son útiles para estudiar la acción terapéutica (evaluada como Dosis Efectiva 50) y la acción letal (Dosis Letal 50), con las que se pueden calcular los índices terapéuticos.

Curvas dosis-respuesta graduadas

Si representamos en escala normal las dos variables, es decir, en la ordenada la Concentración del Fármaco y en la abscisa el Porcentaje del Efecto sobre el Efecto Máximo (E/Emáx) se va a formar una curva similar a la siguiente:

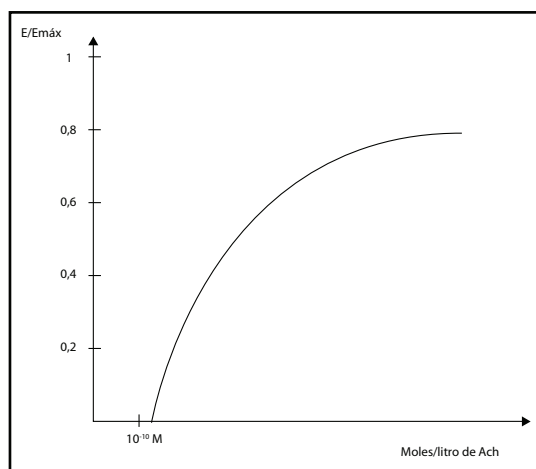


Figura 4: Curva en escala aritmética

Esta curva hiperbólica no se puede graficar en forma completa dado que la escala aritmética no lo permite, por esta razón se utilizan curvas semilogarítmicas.

Si representamos la misma curva, pero esta vez en la ordenada colocamos el Logaritmo de las Concentraciones, tendremos una curva como la siguiente:

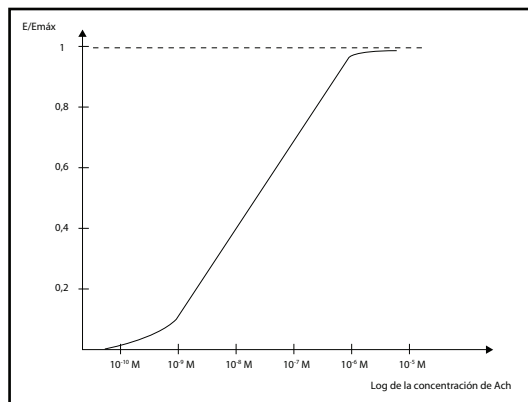


Figura 5: Curva en escala semi-logarítmica

Esta curva es mejor que la anterior ya que:

- Describe la relación entre Dosis y Efecto entre un amplio rango de dosis.
- Habitualmente adopta la forma sigmoidea con la parte media (entre el 20% y el 80%) es una recta, lo que facilita el análisis estadístico.
- Frecuentemente el mismo tipo de efecto es producido por diferentes drogas que actúan por un mecanismo similar. En tal caso, las curvas suelen ser paralelas, difiriendo solamente en su ubicación en la escala de las Dosis. La pendiente refleja el mecanismo de acción de una droga, o sea, que si las curvas no son paralelas, éste es un indicio que demuestra que diferentes mecanismos de acción llevan a producir un mismo efecto.
- En estas curvas encontramos la Concentración Efectiva 50 (EC50), que es la concentración que produce el 50% del efecto máximo.

La interpretación de los datos experimentales mediante modelos matemáticos comenzó con Clark, quien se basó en el postulado de la existencia de *sustancias receptoras* en la superficie del tejido aislado, a las cuales la droga en solución se unía generando un estímulo que finalmente se traducía en respuesta.

Para Clark, la relación entre la ocupación de los receptores y el efecto era directamente proporcional. Por lo tanto el Efecto máximo se observaría cuando la totalidad de los receptores se encuentren ocupados y la fracción de receptores ocupados dependería de la concentración del fármaco en el baño (según la Ley de Acción de Masas.) Es decir, es una función **lineal**.

Para entender este modelo debemos tener en cuenta ciertos conceptos como:

Constante de Disociación o K_d : es la concentración de droga a la que se encuentran ocupados la mitad de los receptores (o sea, se alcanza la mitad del efecto máximo.)

Afinidad: es la capacidad que presenta una droga para **unirse** al receptor.

Ariens en 1954 encontró que a concentraciones que producían la ocupación de todos los receptores, no se lograba la respuesta máxima, por lo que llamó a estas drogas **Agonistas Parciales** y definió el concepto de **Actividad Intrínseca**.

Actividad Intrínseca: capacidad de la droga para **activar** el receptor.

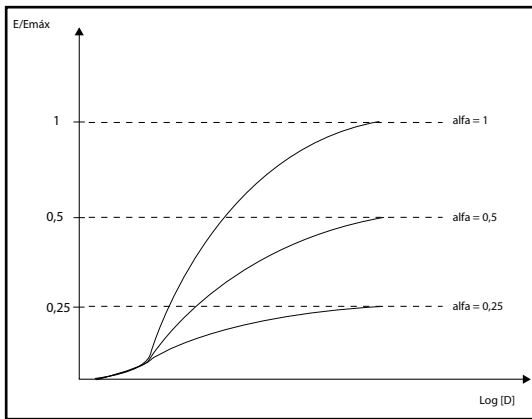


Figura 6: Agonistas parciales

Dos años más tarde, Stephenson propuso un modelo en el que el Efecto es función del estímulo y a su vez proporcional a la eficacia (actualmente es sinónimo de actividad intrínseca) y al porcentaje de receptores activados. Con esta modificación las curvas dejaron de ser lineales para ser **hiperbólicas**.

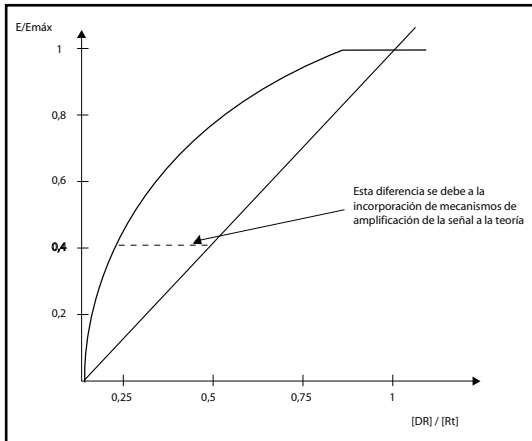


Figura 7: Modelo de Stephenson

La diferencia entre ambos se debe a la acción de los mecanismos de amplificación de la señal previamente desarrollados. (Figura 7)

Agonismo parcial

Un agonista parcial es aquel que a pesar de ocupar la totalidad de los receptores, no llega a producir el efecto máximo (ver **Actividad Intrínseca**). Además, vemos que a concentraciones bajas se comporta como un Agonista Puro y a concentraciones más altas como un Antagonista Competitivo.

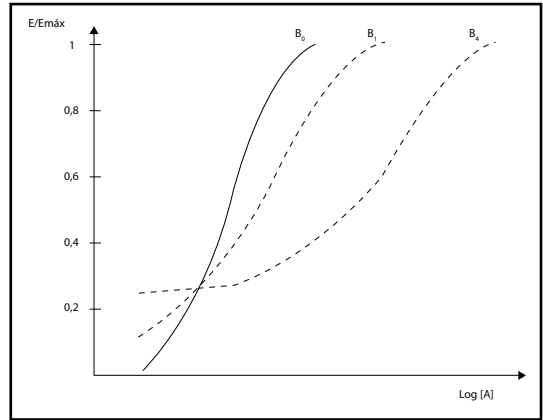


Figura 8: Agonismo parcial

Antagonismo

El término antagonismo se aplica a una droga que interfiere o reduce la acción de otra. Hay varias formas por las cuales puede ocurrir esto:

- Antagonismo fisiológico:** cuando el antagonista actúa sobre otro tipo de receptor en el organismo y esta acción interfiere con la acción de la droga agonista. Se lo ha llamado también *antagonismo funcional*. Por ejemplo, la atropina estimula al corazón a través del bloqueo de los receptores muscarínicos y los bloqueantes de los receptores β -adrenérgicos, como el atenolol, disminuyen la actividad cardíaca.
- Antagonismo competitivo:** se produce cuando el antagonista se une al mismo sitio que el agonista y lo bloquea. Por ejemplo, el Propanolol bloquea al receptor β -adrenérgico, mientras que la Dobutamina lo activa. Estas drogas tienen afinidad por el receptor pero carecen de eficacia (actividad intrínseca igual a cero), además, su efecto desaparece cuando la concentración del agonista es muy alta. Si graficamos una curva con un agonista puro junto con un antagonista competitivo, y la comparamos con la curva del agonista puro solo, vemos que la que tiene el

antagonista competitivo se encuentra desplazada a la derecha, como si hubiera disminuido la potencia del agonista.

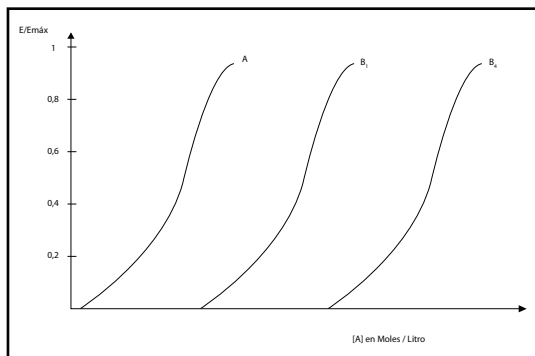


Figura 9: Curva de un agonista puro y un antagonista competitivo

c) Antagonismo no-competitivo (alostérico): el antagonista actúa en un sitio diferente al agonista y afecta la interacción del mismo con el receptor de manera reversible. Este efecto se produce porque la unión del antagonista no-competitivo con el receptor induce un cambio en el sitio de acción del agonista, lo que impide su unión o bien la activación del mismo.

Al graficar vemos que puede ocurrir un corrimiento a la derecha de la curva del agonista o bien la imposibilidad de llegar al efecto máximo. (Figura 9)

d) Antagonismo irreversible: en este caso la droga antagonista se une irreversiblemente al receptor inactivándolo indefinidamente (el efecto no desaparece ni aún lavando el preparado). Como la ocupación irreversible necesita tiempo, cuanto mayor sea el tiempo en que el antagonista se encuentra en contacto con el preparado mayor será la inactivación.

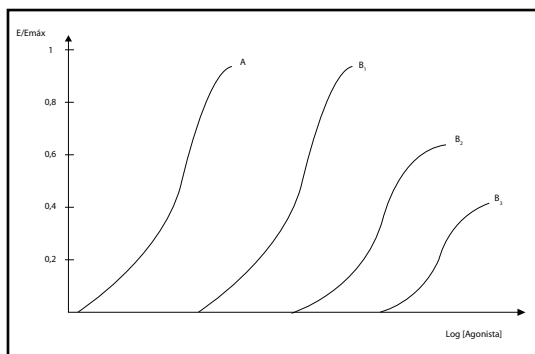


Figura 10: Antagonismo no-competitivo

En la Figura 11 vemos una curva dosis-respuesta de Histamina en íleon de cobayo, y curvas efectuadas

agregando Dibenamina (antagonista irreversible) al preparado y dejando actuar por diferentes tiempos. Vemos que mientras más tiempo se encuentra el antagonista en el preparado menor va a ser la respuesta al agregar el agonista.

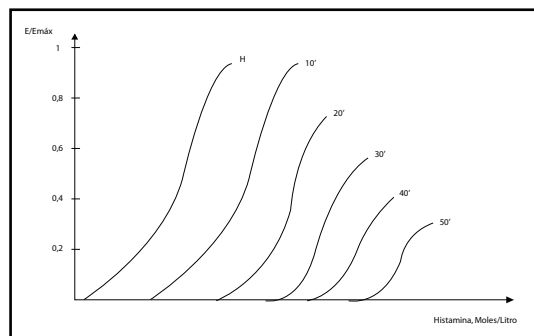


Figura 11: Relación antagonista/respuesta

Sinergismo

Sumación de efectos: se observa cuando en un preparado se utilizan dos agonistas. Si trabajamos con dos drogas con similar afinidad y eficacia, podemos poner de manifiesto este fenómeno.

Este efecto se ve claramente en un preparado de íleon de conejo donde buscamos medir la magnitud de acortamiento del mismo cuando agregamos dos agonistas a la vez.

Primero realizamos la curva para el agonista A, luego lavamos el preparado y agregamos una cierta cantidad de agonista B y volvemos a repetir la curva con el agonista A. Por último lavamos nuevamente el preparado y agregamos mayor cantidad de droga B y terminamos realizando una última curva con la droga A.

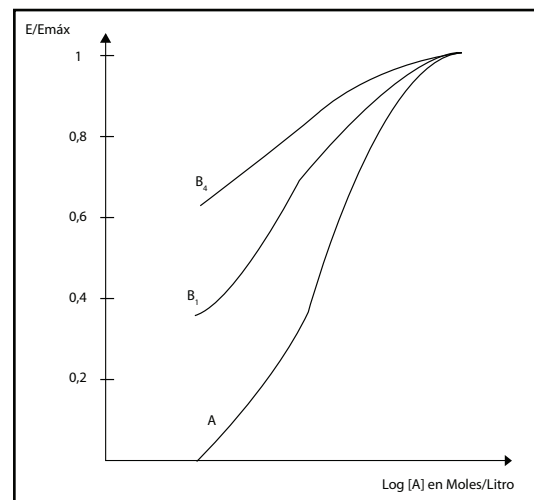


Figura 12: Curva de agonistas

Como podemos apreciar en la Figura 12 la primer curva (curva A) es la que representa al agonista A sin B; la curva B1 representa al agonista A con cierta cantidad de B (obsérvese que la curva empieza más arriba que la anterior, demostrando cierto grado de acortamiento del músculo). Por último observamos que la curva B2, que representa al agonista A con mayor cantidad de B, comienza aún más arriba que la anterior. (Nota: al tener ambas drogas similar eficacia se llega al mismo efecto máximo.)

Potencia

Es el parámetro de localización de la curva dosis-respuesta a lo largo del eje de las dosis. Una droga es más potente que otra si la curva se encuentra más hacia la izquierda. Es decir, que una droga es más potente que otra cuando se necesitan menores concentraciones para producir el mismo efecto.

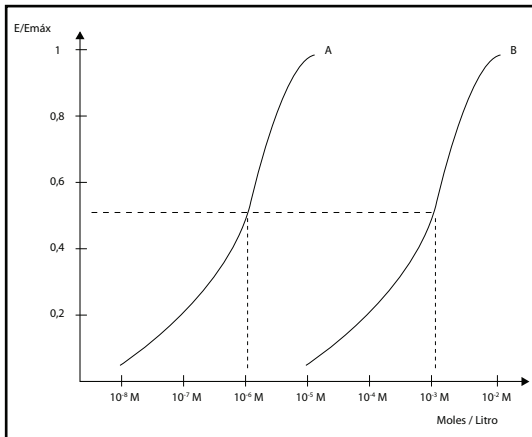


Figura 13: Potencia

Aquí vemos que para comparar ambas drogas se tomó en cuenta la Concentración Efectiva 50 (es decir, la concentración en la que se observa la mitad del efecto máximo).

Potenciación: Los fármacos potenciadores son aquellos que al ser agregados a un preparado reducen la necesidad de agonista para producir el efecto.

En el gráfico vemos que al agregar un potenciador la curva se desplaza a la izquierda (el potenciador actúa como si disminuyera la K_d del agonista) y el efecto se reproduce con una menor concentración de A.

En el organismo, la potenciación se puede dar entre la Acetilcolina y los inhibidores de la colinesterasa; o bien entre la tiramina y los Inhibidores de la monoaminoxidasa.

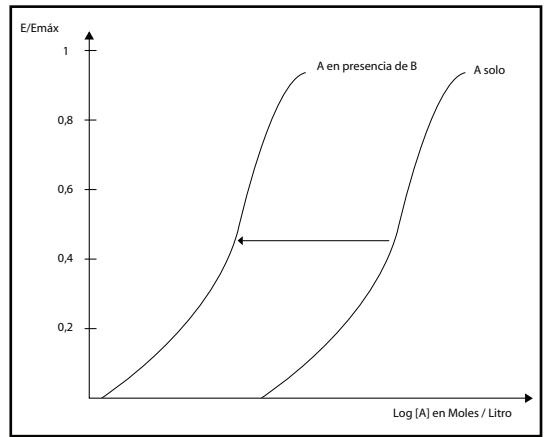


Figura 14: Adición de un potenciador

Curvas dosis-respuesta cualitativas

Estas curvas se diferencian de las que hemos estudiado hasta ahora en el tipo de efecto que evalúan. Los efectos que llamaremos cualitativos, son efectos cuya observación arroja un resultado por SI o por NO (por ej., la muerte).

En las curvas graduadas que hemos visto hasta ahora se medían efectos de tipo continuo, es decir, que una pequeña dosis de droga producía un pequeño efecto, mientras que dosis mayores producían mayor efecto hasta alcanzar un máximo que representaba el límite superior de la capacidad del sistema.

Las magnitudes cualitativas, en cambio, no admiten gradaciones: el efecto se produce o no. En consecuencia, un pequeño aumento de la dosis que produce el efecto sólo nos permite ver el mismo efecto.

Cuando hacemos la gráfica tenemos que ubicar el porcentaje de individuos que presentó el efecto por cada dosis que administramos, y de esta manera la curva se dibuja de la siguiente manera:

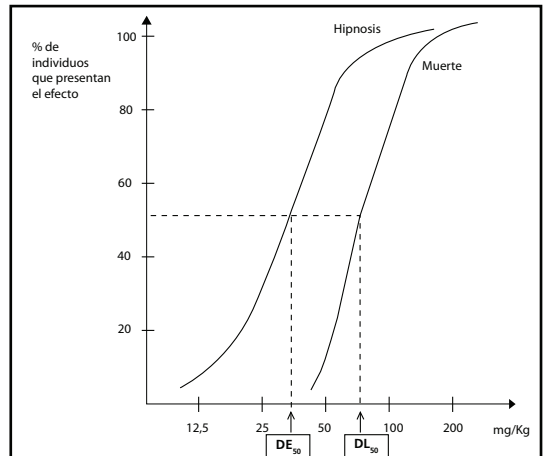


Figura 15: Curva cualitativa

En el gráfico se observan dos curvas, una representa la hipnosis y la otra la muerte (el experimento se realizó con pentobarbital en ratas, observando la hipnosis o la muerte dependiendo de las dosis). Del análisis del mismo obtenemos dos parámetros importantes:

Dosis Efectiva 50: es la dosis con la cual se produjo la hipnosis en el 50% de los animales (en este caso 30 mg/kg).

Dosis Letal 50: es la dosis que provocó la muerte del 50% de los animales (70 mg/kg en este estudio).

Índice terapéutico

El índice terapéutico es un indicador de cuán selectiva es una droga para producir un efecto terapéutico buscado (en el caso anterior la hipnosis), en relación con otros efectos no buscados llamados adversos (la muerte en el ejemplo anterior).

Cuanto mayor sea el índice terapéutico, más segura es una droga. Para calcularlo debemos dividir la Dosis Letal 50 sobre la Dosis Efectiva 50. Si deseamos tener mayor seguridad, podemos tomar como dosis efectiva a la que presenta el 99% de efecto, y dosis letal a la que produce el 1% de muertes. (*Nota:* también podemos tomar en lugar de muerte, efectos adversos molestos o peligrosos.)

Tolerancia

En un sentido amplio significa que, durante la administración prolongada de un fármaco, se debe aumentar la dosis del mismo para lograr el efecto deseado. Muchas drogas presentan este fenómeno, por ejemplo: los opioides como la morfina y derivados; los nitritos utilizados como antianginosos; etc.

La tolerancia no se desarrolla por igual para todos los efectos farmacológicos de una droga, por lo tanto podemos encontrar diferentes tipos de tolerancia:

- a) Tolerancia tipo Morfina: se genera tolerancia tanto para el efecto terapéutico como para el tóxico.
- b) Tolerancia tipo Alcohol: se genera tolerancia solamente para el efecto terapéutico y no para el tóxico, por lo que al aumentar la dosis para producir el efecto corremos el riesgo de caer en la zona de efectos adversos graves (como la muerte).

Por otra parte la tolerancia puede ser *Innata* o *Adquirida*. En el primer caso existe una predisposición genética que se observa ante la primera vez que se administra la droga. En cambio, la tolerancia *Adquirida* aparece luego de repetidas administraciones de una misma droga. Ésta puede ser producida por alteraciones Farmacodinámicas, Farmacocinéticas, o bien ser una Tolerancia Aprendida (conductual o condicionada).

Sistema Nervioso Autónomo

Es la división del sistema nervioso que se encarga de regular las funciones viscerales (corazón, vasos, glándulas, vísceras, etc.), lo cual se lleva a cabo de manera inconsciente. La otra división del sistema nervioso es el sistema somático o de la vida en relación, que inerva los músculos esqueléticos y actúa de manera consciente. Ambos sistemas se superponen al nivel central, separándose claramente en la periferia.

El SN autónomo posee dos neuronas en su vía eferente: una central miélnica, llamada **preganglionar**, es siempre colinérgica; y otra periférica, generalmente amielínica, llamada **postganglionar**, que es colinérgica o noradrenérgica según pertenezca al parasimpático o al simpático. Al contrario, el SN somático posee una vía eferente directa, de una sola neurona, llamada motoneurona alfa o vía final común de Sherrington, que es siempre miélnica y colinérgica.

Otra diferencia entre ambos sistemas radica en la respuesta de los efectores (vísceras o músculos) ante

la desnervación: las vísceras, dependientes del SN autónomo, pierden cierto grado de funcionalidad pero nunca se atrofian o dejan de funcionar completamente; los músculos, al ser desnervados, se atrofian por falta de los factores tróficos que el nervio les lleva (parálisis flácida de la lesión de la 2ª neurona).

En cuanto a las vías aferentes, las del SN autónomo provienen de las estructuras viscerales, son generalmente amielínicas, y son transportadas por los nervios vago, esplácnico e hipogástrico, entre otros. Los cuerpos neuronales de estas fibras aferentes, al igual que los de las aferencias del SN somático, se hallan al nivel de los ganglios de las raíces dorsales o en sus homólogos correspondientes a los pares craneales. Estas aferencias traen sensaciones viscerales (dolor sobre todo) y se integran en niveles superiores, cuyo punto más alto se halla en el hipotálamo (ventromedial el parasimpático y posterolateral el simpático). El hipotálamo regula el hambre, la temperatura corporal, los reflejos sexuales, el metabolismo hídrico, glucídico y lipídico, sueño, tensión arterial y la función endocrina. Recibe, además, aferencias corticales del sistema límbico y de la sustancia reticular entre otras. (Figura 2)

División del Sistema Nervioso Autónomo (SNA)

Se divide clásicamente en simpático (toracolumbar) y parasimpático (craneosacro). Las fibras preganglionares (centrales) de ambos sistemas son colinérgicas y miélnicas, mientras que las postganglionares son adrenérgicas para el simpático (excepto en las glándulas sudoríparas) y colinérgicas en el parasimpático.

SN Simpático

Las fibras preganglionares de origen toracolumbar hacen sinapsis con las postganglionares al nivel de los ganglios simpáticos que son paravertebrales, prevertebrales y distales. Los paravertebrales se ubican

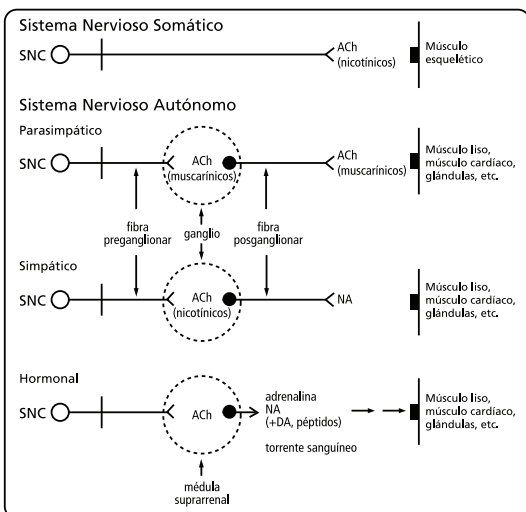
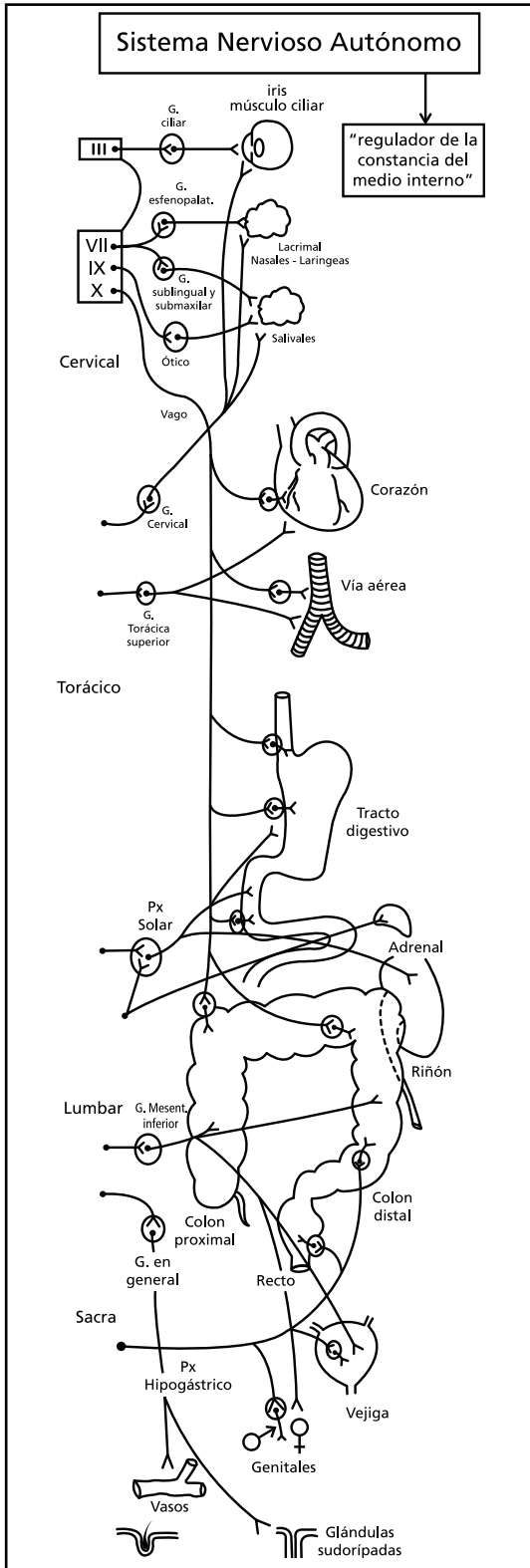


Figura 1: Sistema Nervioso Somático vs. Sistema Nervioso Autónomo



todo a lo largo de la columna vertebral, reciben sus fibras mielínicas a través de los rami-comunicantes blancos y envían fibras amielínicas postganglionares para las glándulas sudoríparas, vasos y pelos de todo el cuerpo a través de los rami-comunicantes grises.

Los ganglios prevertebrales son el celíaco, mesentérico superior y aorticorrenal (plexo solar) y el mesentérico inferior. Envían sus fibras principalmente al tubo digestivo. La médula suprarrenal podría considerarse un ganglio prevertebral.

Los ganglios distales son pocos y se ubican en vejiga y recto.

SN Parasimpático

Las fibras preganglionares de origen craneal se vehiculizan hacia sus destinos a través de los pares craneales III, VII, IX y X; los ganglios parasimpáticos están ubicados muy cerca o directamente en el interior del órgano efector.

Las fibras de origen sacro inervan a través del plexo hipogástrico a la mitad distal del colon, vejiga y órganos sexuales. (Tabla 1)

Transmisión neurohumoral

Los impulsos nerviosos provocan respuestas en músculo esquelético, músculo liso, corazón, glándulas y neuronas postsinápticas a través de la liberación de mediadores químicos o neurotransmisores.

La transmisión neurohumoral consta de dos etapas:

- Conducción axonal
- Transmisión sináptica

La **conducción axonal** es el pasaje de un impulso eléctrico a lo largo de la membrana plasmática de una célula excitable. El impulso se llama potencial de acción, y es un fenómeno de todo o nada, originado por la activación e inactivación sucesiva de canales de sodio y potasio voltaje-dependientes.

Las drogas que actúan a este nivel son pocas, siendo las más importantes los anestésicos locales, como la lidocaína, la tetrodotoxina (que es un bloqueante de canales de sodio voltaje-dependiente), etc. (Figura 3)

La **transmisión sináptica** es el pasaje de impulsos a través de una unión sináptica o neuroefectora.

El PA (potencial de acción), que transcurre a través del axón, alcanza la terminal nerviosa permitiendo así la apertura de canales de calcio voltaje-dependiente, que permiten la entrada masiva pero breve de este ión, que a su vez promueve la exocitosis de las vesículas sinápticas que contienen al neurotransmisor (NT).

El NT, luego de ser liberado al espacio sináptico, impacta sobre receptores postsinápticos específicos,

Figura 2: SNA

	SN Simpático “lucha y huida”	SN Parasimpático “recuperación y conservación de energía”	SN Somático
Disminución en el organismo	Muy amplia	Limitada	Amplia
Ramificación y relación fibra preganglionar/postganglionar	1/20 (gran ramificación)	Aproximadamente 1/1 (escasa ramificación)	Muy escasa ramificación
Fibras preganglionares	Cortas	Largas	
Fibras postganglionares	Largas	Cortas	
Ubicación de los ganglios	Cercanos al SNC	Cercanos al efector	No hay ganglio en la vía eferente, la motoneurona
Neurotransmisor preganglionar	Ach	Ach	α en el asta anterior de la médula es la última neurona, y la transmisión es colinérgica
Neurotransmisor postganglionar	Noradrenalina	Ach	
Receptores ganglionares	Nicotínicos (Nh) y muscarínicos en menor grado	Idem	
Receptores en efectores	$\alpha 1, \alpha 2, \beta 1, \beta 2$	M1, M2, M3	Neuromuscular (Nm)

Tabla 1: SNA Parasimpático

los que al activarse modifican la conductancia a iones produciendo variaciones en el potencial de membrana: se producen PEPS (potenciales excitatorios postsinápticos), generados por aumento de la conductancia al sodio, y PIPS (potenciales inhibitorios postsinápticos) por aumento de la conductancia al cloro o al potasio. Estos potenciales postsinápticos son sumables y decrecientes en tiempo y espacio. Si la suma algebraica de estas variaciones alcanza un umbral de despolarización, se activan canales de sodio voltaje-dependiente y se inicia un nuevo PA, tipo todo o nada (no sumable) y transmitido sin decremento, al nivel de la célula postsináptica.

Por último, el NT es destruido o removido para que su efecto no se repita. Para la transmisión colinérgica intervienen enzimas hidrolíticas (esterasas) y mecanismos de recaptación (captación 1ª) y captación extraneuronal (captación 2ª). Otros mecanismos son la difusión y la inactivación por la MAO y la COMT.

Los aminoácidos transmisores (serotonina, GABA, glutamato, etc.) son, como las catecolami-

nas, recaptados mientras que los péptidos son hidrolizados por peptidasas diversas presentes en el espacio sináptico.

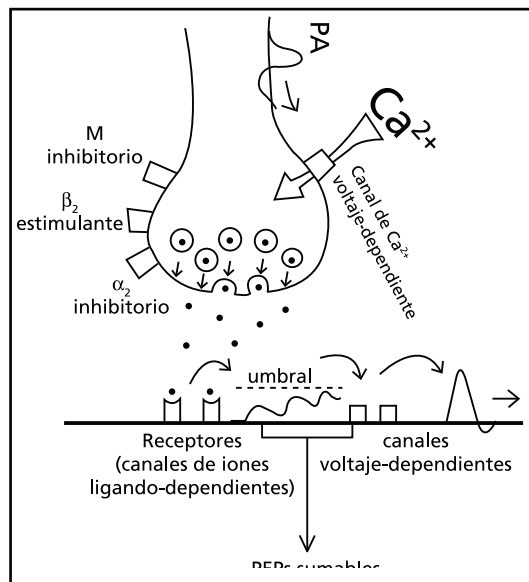


Figura 4: Transmisión neuro-humoral

Transmisión colinérgica

Las terminales colinérgicas descargan Ach como NT, lo que impacta sobre distintos receptores produciendo diferentes efectos.

1. Captación de colina desde el medio extracelular por transporte activo. Es el paso límite de la síntesis de Ach. Es inhibida por HEMICOLINO.
2. Síntesis de Actetil CoA a partir de sustratos metabólicos, principalmente piruvato.
3. Síntesis de Acetilcolina en citosol.
4. Transporte activo de Ach desde el citosol a las vesículas sinápticas. Se inhibe con VESAMICOL.

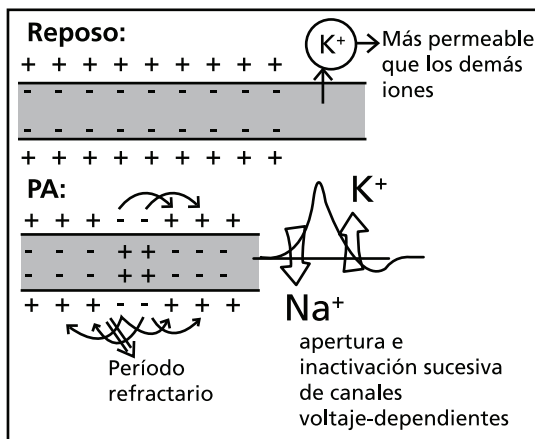


Figura 3: Conducción axonal

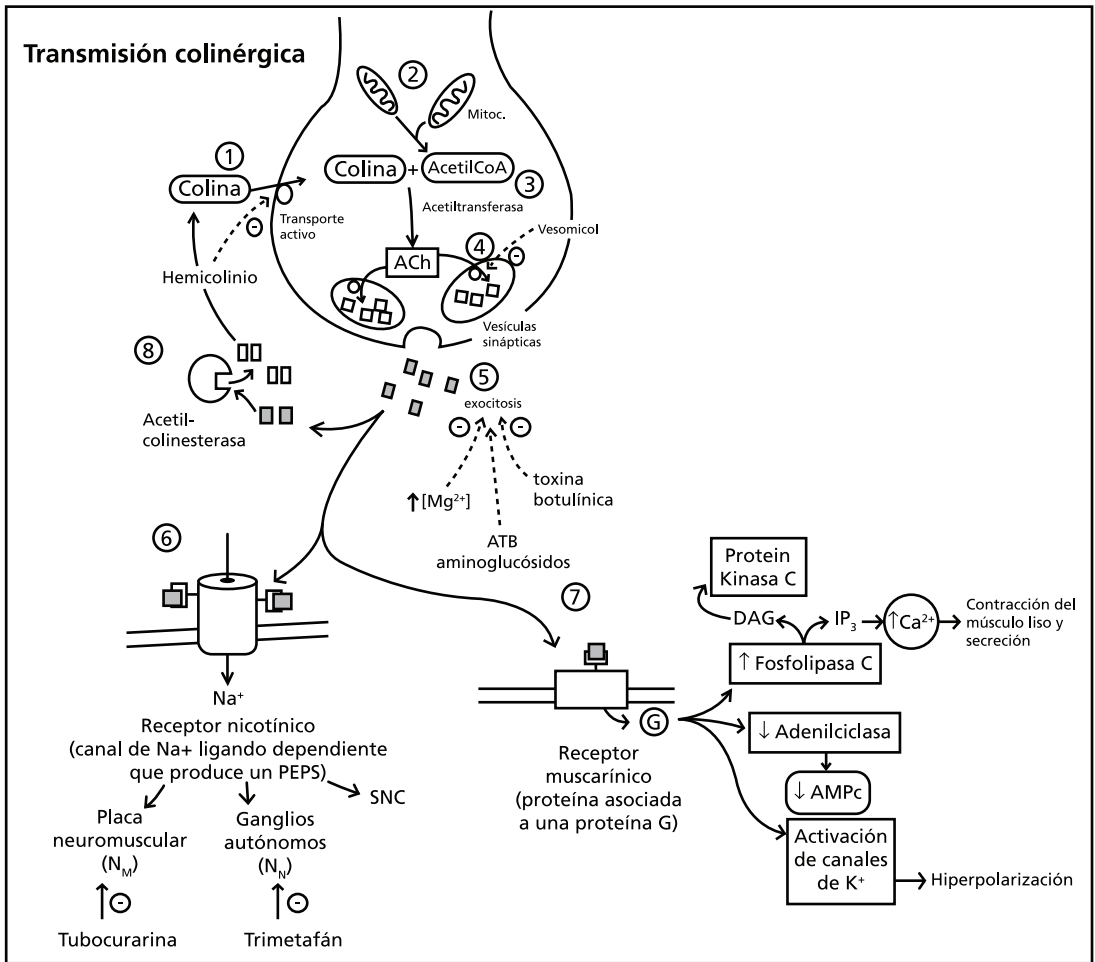


Figura 5: Terminal colinérgica

5. Exocitosis por entrada de calcio luego de un PA. Es inhibida por concentraciones altas de magnesio y por la toxina botulínica.
6. Interacción con receptores nicotínicos, que se inhibe con **tubocurarina** y **trimetafán**.
7. Interacción con receptores muscarínicos, inhibibles con **atropina**.
8. Destrucción por acetil colinesterasas.

Transmisión adrenérgica

Se llama así a la transmisión que utiliza como mediador químico a la noradrenalina (como las fibras postganglionares simpáticas y algunas del SNC), a la dopamina (que es el NT más importante del sistema extrapiramidal y varias otras vías centrales) y a la adrenalina (liberada a partir de las células cromafines de la médula adrenal). (Figura 6)

1. Transporte activo de tirosina desde el LEC.

2. Síntesis de enzimas en el pericario y posterior transporte de las mismas a la terminal nerviosa.
3. Síntesis citoplasmática de dopamina a partir de tirosina.
4. Transporte activo de dopamina hacia el interior de la vesícula.
5. Síntesis de noradrenalina a partir de dopamina (los pasos precedentes se cumplen por los feocromocitos en la médula adrenal en la síntesis de adrenalina, luego la noradrenalina escapa por difusión desde la vesícula al citoplasma, donde se halla la enzima N-metil-transferasa, encargada de la síntesis de adrenalina a partir de noradrenalina y paso limitante de la misma. A este respecto, los glucocorticoides suprarrenales cumplen un efecto estimulante sobre la síntesis de dicha enzima favoreciendo la velocidad de producción de adrenalina. Esta relación se ve favorecida por la presencia de un sistema porta venoso desde la corteza hasta la médula adrenal. Por último, la adrenalina es transportada al interior de la vesícula a la espera de su liberación).

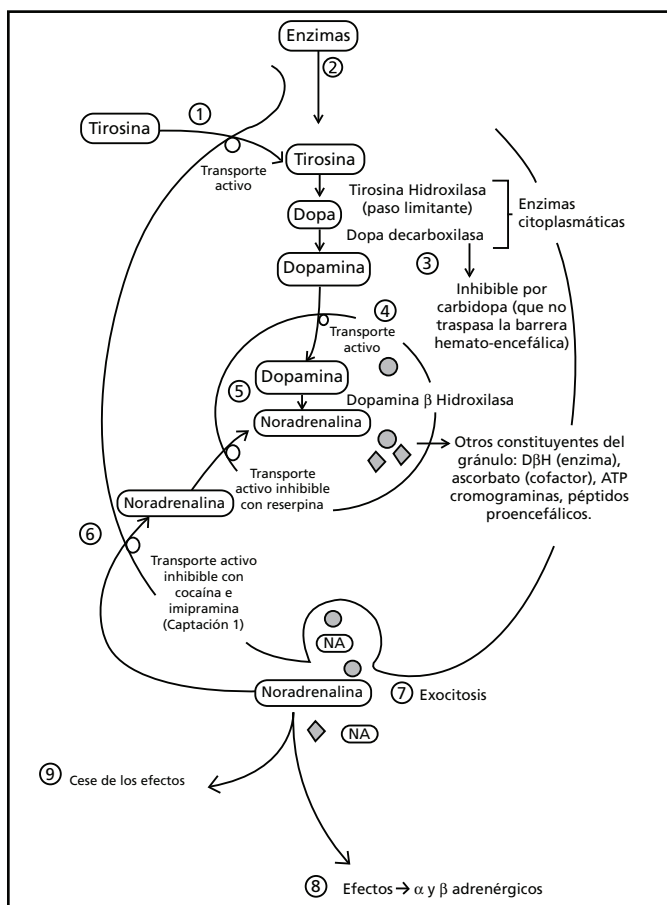


Figura 6: Terminal adrenérgica

6. Además de la síntesis de novo de noradrenalina, existe otro mecanismo importante para mantener el pool de la misma al nivel de la terminal nerviosa: la captación 1^o es un proceso de transporte activo de elevada afinidad que permite recuperar la noradrenalina previamente liberada. Por otro lado, además de ahorrar la energía y el tiempo que lleva la síntesis, es el mecanismo más importante de finalización de la acción del NT. Este sistema tiene moderada afinidad por la adrenalina y es inhibido por la cocaína y la imipramina (un antidepresivo tricíclico). Existe además otro sistema de captación, la captación 2^o extraneuronal, menos afín a la noradrenalina y más a la adrenalina, no inhibible con cocaína o imipramina. Tiene mayor importancia en relación con las catecolaminas circulantes.
7. Exocitosis por aumento de la concentración de calcio intracelular. Este calcio ingresa gracias a la apertura de canales voltaje-dependiente que se activan ante la llegada de un PA.
8. Efectos sobre los receptores adrenérgicos.
9. Cese de la activación de receptores postsinápticos. En este mecanismo están implicados la captación 1^o y 2^o, la dilución por difusión al LEC y la metabolización. Las enzimas responsables de ésta última son la **monoaminoxidasa (MAO)**, ubicada en mitocondrias de las terminales nerviosas, cuyo objetivo es desaminar las catecolaminas existentes en el citoplasma neuronal; y la **catecol-o-metil-transferasa (COMT)**, de ubicación citoplasmática, localizada especialmente en hígado, en donde se encarga de metilar las catecolaminas circulantes captadas a este nivel.

Agonistas y antagonistas de los receptores muscarínicos

Tienen influencia sobre las células efectoras del parasimpático, las células postganglionares autónomas, la placa neuromuscular y ciertas sinapsis centrales. Además, afectan presinápticamente al

sistema nervioso vegetativo tanto simpático como parasimpático.

Los agonistas de los receptores muscarínicos pueden clasificarse en dos grupos: 1. acetilcolina y diversos colinésteres sintéticos y 2. alcaloides colinomiméticos naturales y sus congéneres sintéticos. Además poseen efectos parasimpaticomiméticos los fármacos anticolinesterasas y los estimulantes ganglionares.

Receptores muscarínicos

Son proteínas de transmembrana; existen 5 tipos (M1-M2-M3-M4-M5), los cuales actúan con proteínas G (los M1 y M3 se relacionan con proteínas Gq, aumentando la concentración intracelular de calcio a través del inositol trifosfato (IP3), producido por la fosfolipasa C; los M2 y M4 actúan a través de la proteína Go o Gi, produciendo alteración en la permeabilidad del receptor de potasio [ver proteínas G]). (Tabla 2)

Colinésteres

Son compuestos de amonio cuaternario, por lo que poseen dificultad para penetrar al SNC y de lograr buena absorción gastrointestinal. La acetilcolina (ACh) tiene pocas aplicaciones terapéuticas dada su rápida destrucción por la acetilcolinesterasa (AChE) y butirilcolinesterasa (plasmática).

Prototipos

- **Acetilcolina (ACh)**
- **Metacolina**
- **Carbacol**
- **Betanecol**

Actúa fisiológicamente en:

- Sitios parasimpáticos postganglionares.
- Ganglios simpáticos y parasimpáticos preganglionares.
- Placas motoras del músculo esquelético.
- Algunas sinapsis dentro del SNC.

Metacolina

Posee mayor duración de su efecto que la ACh, por ser menos sensible a la AChE. Su acción es eminentemente muscarínica (efectos cardiovasculares) y un poco nicotínica.

Betanecol

No posee metabolismo por la AChE y sus acciones se producen en tubo digestivo y vejiga urinaria.

Propiedades farmacológicas

- **Aparato cardiovascular:** la ACh produce vasodilatación, disminución de la frecuencia cardíaca, reducción de la velocidad de conducción e inotropismo negativo. Produce vasodilatación en todos los lechos vasculares, por estimulación de la síntesis de óxido nítrico (ON) e inhibición de la liberación de noradrenalina en las terminales adrenérgicas. El inotropismo negativo se produce por disminución del ritmo de despolarización automática del nódulo sinusal, y además por aumento del período refractario efectivo.
- **Tubo digestivo:** aumenta el tono, la motilidad y las secreciones, puede dar eructos, náuseas, vómitos y defecación. Además disminuye el tono de los esfínteres.
- **Vías urinarias:** estimulan las mismas, contraen al músculo detrusor y relajan al trigono y el esfínter, favoreciendo la micción.
- **Otros:** Favorecen la secreción de todas las glándulas de inervación parasimpática, miosis, espasmo en acomodación, broncoconstricción, inhibición presináptica de la liberación de noradrenalina.

Aplicaciones terapéuticas

No son drogas muy utilizadas ya que producen gran cantidad de efectos adversos, por ser poco selectivas.

- Cloruro de betanecol: se lo administra por vía oral para el tratamiento de la distensión abdominal postoperatoria, además es estimulante del músculo liso de tubo digestivo y vías urinarias.

Receptor	Ubicación	Acoplados	Efectos
M1	Ganglios simpáticos y parasimpáticos	Proteínas Gq	PEPS lento
M2	Corazón (nódulo sinusal y aurículo-ventricular), terminales nerviosas presinápticas	Proteínas Gi	Cronotropismo negativo, inotropismo negativo, dromotropismo negativo, inhibición presináptica de liberación de NT
M3	Músculo liso de tubo digestivo y bronquios, glándulas exocrinas	Proteína Gq	Contracción del músculo liso y excreción glandular

Tabla 2: Receptores muscarínicos, distribución y efectos

- Para tratar la enfermedad por reflujo gastroesofágico, ya que aumenta el tránsito en el estómago.
- En pacientes con retención urinaria postoperatoria o postparto, en vejiga neurogénica e hipotónica.
- Para combatir la xerostomía.
- En el glaucoma de ángulo abierto.
- Como prueba diagnóstica de hiperreactividad bronquial (metacolina).

Contraindicaciones

No se los debe prescribir a asmáticos (por la broncoconstricción), insuficiencia coronaria (por la hipotensión) y enfermedad ulcerosa péptica (ya que aumenta la secreción ácida).

Alcaloides colinomiméticos naturales y análogos sintéticos

Son drogas que imitan la acción de la Ach al nivel de la sinapsis parasimpática.

Prototipos

- **Pilocarpina**
- **Muscarina**
- **Arecolina**

Propiedades farmacológicas

- Aumentan el tono y la motilidad del tracto gastrointestinal, vías urinarias, musculatura bronquial, de vía biliar y vesícula.
- Aumentan la secreción de glándulas exocrinas (salivación, sudoración, etc.)

Aplicaciones terapéuticas

- La pilocarpina se utiliza para el tratamiento de la xerostomía en pacientes que han sufrido radioterapia de cabeza y cuello o Sme. de Srojen.
- Para el tratamiento del glaucoma, se puede utilizar también la pilocarpina por vía tópica ocular, ya que disminuye la presión intraocular.

Anticolinesterasas

Son sustancias que inhiben la acción de la acetil colinesterasa (AChE) que hidroliza Ach, por lo cual, se produce un aumento en el tiempo de vida media de la Ach en el espacio sináptico, produciendo mayor estimulación de los receptores colinérgicos. Son por lo tanto agentes colinomiméticos.

Hay dos tipos fundamentalmente de AChE, una a nivel del exterior de la membrana celular y otra cir-

culante en plasma (butirilcolinesterasa). Pueden ser:

- **Reversibles** (fisostigmina, piridostigmina, neostigmina, edrofonio)
- **Irreversibles** (COFA, [insecticidas: paratión, malatión, DDT, y gases neurotóxicos: tabún, sarín, somán])

Inhibidores reversibles

La fisostigmina es una amina terciaria (estimula además a los receptores nicotínicos) de menor potencia que la neostigmina, que es un derivado cuaternario más estable y más potente. Se los usa en jardinería y como piojicida (ya que poseen muy baja absorción en piel).

Compuestos organofosforados anticolinesterasa (COFA)

DFP

Es el más estudiado; produce inhibición irreversible de la AChE (fue usado en la segunda guerra mundial debido a su gran solubilidad en lípidos, bajo peso molecular y su volatilidad, lo que facilitaba su inhalación, absorción transdérmica y penetración al SNC).

Los gases **sarín, somán y tabún** son altamente venenosos. El **paratión** es un compuesto que al ser metabolizado se activa; se utilizó como insecticida, aunque debido a la gran cantidad de intoxicados se lo dejó de usar. El **malatión**, porque posee baja absorción dérmica, es el principal ingrediente de productos para la pediculosis.

Propiedades farmacológicas

Los agentes AChE tienen sus más importantes acciones en ojo, intestino y placa neuromuscular. Además, son potentes venenos.

Son inhibidores irreversibles de la acetil colinesterasas (AChE). Predominan los efectos parasimpáticos, a pesar de que también estimulan los receptores nicotínicos y ganglios simpáticos.

Producen:

- Estimulación de receptores muscarínicos por aumento de la Ach.
- Estimulación seguida de depresión de todos los ganglios autonómicos (vegetativos) y músculo estriado (nicotínico).
- Estimulación con depresión subsecuente de los sitios de receptores colinérgicos del SNC.

En el ojo producen:

- Miosis.
- Acomodación (visión cercana).

- Disminución de la presión intraocular, ya que facilitan la salida del humor acuoso.

En el tracto gastrointestinal:

- Aumentan la secreción gástrica.
- Aumentan el tono y motilidad.

En la unión neuromuscular del músculo estriado:

- Actúa aumentando el tiempo de la Ach en el espacio sináptico y estimulando directamente la placa muscular.
- Los anti-AchE producen que la Ach impacte en más de un receptor llevando a fibrilación asincrónica de las fibras musculares y, posteriormente, se pierde la polaridad de la membrana lo que conduce a bloqueo neuromuscular por despolarización.

Varios:

- A bajas dosis aumenta la secreción glandular exocrina a la estimulación nerviosa, mientras que a altas dosis, aumenta la tasa de secreción en reposo.
- Aumenta el tono del músculo liso bronquial y ureteral.
- En corazón producen bradicardia y a altas dosis disminución de la presión arterial.

Absorción, destino y eliminación

Fisostigmina: al ser un alcaloide de amina terciaria (liposoluble), se absorbe bien por tubo digestivo, mucosas y tejido subcutáneo. Es destruido por esterases plasmáticas.

Neostigmina: y otros fármacos de amonio cuaternario se absorben mal por tubo digestivo y las dosis deben ser muy superiores a las administradas por vía parenteral, esto se debe a su alta polaridad. Se eliminan por orina luego de ser metabolizadas por esterases plasmáticas.

Organofosforados: se absorben por cualquier vía ya que por lo general son liposolubles. Se excretan por orina los productos de hidrólisis, realizada por esterases plasmáticas, tisulares y enzimas oxidativas como CYP450.

Toxicología

La intoxicación por estos compuestos es más común en países en vías de desarrollo. La intoxicación ocupacional ocurre por vía dérmica y pulmonar, mientras que la no ocupacional, por vía oral.

Los efectos consisten en laringoespasma, broncoconstricción, sibilancias, aumento de la secreción traqueobronquial y salival, trastorno en el control voluntario del diafragma y músculos intercostales y depresión respiratoria central. La PA disminuye y se produce irregularidad de la frecuencia cardíaca, miosis.

Síntomas de intoxicación con COFA

Laringoespasma
Broncoconstricción
Aumento de las secreciones
Depresión respiratoria
Irregularidad de la FC
Miosis

Tratamiento de la intoxicación aguda

Ante la intoxicación el tratamiento es muy eficaz y específico. Se administra **atropina** al paciente para poder antagonizar al nivel de los receptores muscarínicos, pero al no llegar al nivel de la unión neuromuscular se usan reactivadores de la AchE como la **pralidoxima**. Siempre se deben administrar juntas hasta que desaparezcan los síntomas. La dosis de atropina debe ser alta ya que pasa poco la barrera hematoencefálica.

Estos reactivadores de la colinesterasa son oximas que por hidrólisis desfosforilan las enzimas activándolas nuevamente. Su acción se da al nivel de la unión neuromuscular y prácticamente nada en otros sitios. Se metabolizan en hígado y sus productos se eliminan por riñón.

Intoxicación crónica: produce una neuropatía por degeneración axonal, por inhibición crónica no de colinesterasas, sino de otra enzima, la esterasa neurotóxica.

Aplicaciones terapéuticas

- Atonía del músculo liso del tubo digestivo y vejiga
- Glaucoma
- Miastenia gravis
- Supresión del bloqueo neuromuscular

En la miastenia gravis la neostigmina, piridostigmina y amebonio mejoran la fuerza muscular ya que preservan la Ach endógena, porque menores cantidades de Ach despolarizan más territorio de placa terminal. Las dosis varían según el paciente. Debe administrarse atropina para evitar los efectos a otros niveles distintos de la placa terminal.

En la intoxicación con anti-AchE la pralidoxima reduce la incapacidad y la mortalidad.

De intoxicarse con fármacos anticolinérgicos (atropina) debe administrarse inyección intravenosa de fisostigmina, la que al ser una amina terciaria cruza la barrera hematoencefálica.

Drogas anticolinérgicas

Este grupo de drogas impiden la acción de la acetilcolina a través de una inhibición competitiva al nivel de los receptores colinérgicos muscarínicos de los efectores parasimpáticos (como glándulas exocinas, músculo cardíaco, etc.), músculos lisos no parasimpáticos, ganglios autónomos y SNC.

Su efecto sobre los receptores nicotínicos es escaso y se pone de manifiesto solo en caso de intoxicación (hipotensión postural, impotencia, parálisis curariforme). La excepción la constituyen las drogas antimuscarínicas sintéticas de amonio cuaternario que pueden bloquear ganglios autónomos y placas neuromusculares.

Sus efectos a iguales dosis varían según la sensibilidad de los distintos órganos, de mayor a menor las glándulas salivales son las más sensibles, seguidas por glándulas bronquiales y sudoríparas, corazón, ojo, músculo liso de los aparatos genitourinario y gastrointestinal, glándulas de secreción gástrica y receptores de los ganglios vegetativos. Esta diferente sensibilidad estaría dada por el diferente tono parasimpático de los diferentes órganos.

Mecanismo de acción

Son inhibidores competitivos de la Ach y sus agonistas sobre receptores muscarínicos (M_1 , M_2 y M_3), por lo cual al aumentar las concentraciones de Ach este efecto es contrarrestado.

Clasificación

Derivados de la Belladona:

- **Atropina** (afecta poco al SNC)
- **Hiocina** (afecta al SNC)

Sintéticos (más selectivos)

- Derivados del amonio cuaternario: **Ipratropio**
- Aminas terciarias: **Pirenzepina**

Propiedades farmacológicas

La atropina y la hiocina (escopolamina) difieren principalmente en que la atropina tiene muy poco efecto en el SNC a dosis habituales mientras que la hiocina tiene un efecto sedante importante ya que esta última tiene mayor permeabilidad a través de la barrera hematoencefálica.

La diferencia entre hiocina (l-isomero) y escopolamina (d-isomero) es que ésta última es menos potente.

Sistema nervioso central: a dosis terapéuticas, como ya se dijo, la atropina posee poco efecto, pero a medida

que nos aproximamos a dosis tóxicas se ve una excitación central, comenzando con inquietud, irritabilidad, insomnio, alucinaciones o delirios, convulsiones y por último coma y muerte. La escopolamina comienza con depresión, somnolencia, fatiga, etc.

Se los puede usar como antiparkinsonianos y para tratar los efectos adversos extrapiramidales de los antipsicóticos. Otros usos son como preanestesia y para la cinetosis o *mal del viajero*, en parches transdérmicos.

Ojo: los antimuscarínicos producen midriasis al liberar el efecto tónico del parasimpático en el iris; sobre el músculo ciliar provoca incapacidad de contraerse y producir la acomodación, por lo cual dan cicloplejía o visión borrosa al observar objetos de cerca. Estos efectos difieren de los simpaticomiméticos pues producen midriasis sin cicloplejía. Esta midriasis da fotofobia porque disminuye el reflejo fotomotor.

Además, producen un leve aumento de la presión intraocular (especialmente peligrosa en pacientes con glaucoma agudo [de ángulo estrecho]) ya que disminuyen el ángulo camerular.

Aparato cardiovascular: la atropina a dosis bajas produce una bradicardia (paradojal) al estimular el vago al nivel central. Las dosis crecientes de atropina producen taquicardia al inhibir la acción de los receptores M_2 , inhibitorios del marcapasos sinusal. Reduce el bloqueo A-V si existe. Estos efectos varían dependiendo del tono vagal preexistente. Revierte el paro sinusal o la bradicardia postinfarto.

En el aparato circulatorio no ejerce gran efecto sobre el tono vasomotor ni sobre la PA, ya que el parasimpático interviene poco sobre el tono arteriolar. A dosis tóxicas produce vasodilatación al nivel de los vasos sanguíneos cutáneos.

Tubo digestivo: la atropina reduce la secreción y la motilidad gastrointestinal aunque de manera incompleta, debido a que existen otros mediadores encargados de la función intestinal (como los plexos intramurales de Meissner y de Auerbach). Dosis mayores pueden lograr ciertos efectos útiles pero a cambio de una avalancha de efectos indeseables.

Sobre la secreción salival su efecto es muy importante siendo uno de los adversos más comunes la boca seca. La secreción gástrica es inhibida solo muy poco (principalmente en ayunas), disminuyendo tanto la secreción de HCL como la de Pepsina y HCO_3^- . Sobre la motilidad reduce el tono, la frecuencia y la amplitud de las contracciones peristálticas.

Tracto respiratorio: los antimuscarínicos disminuyen la secreción de nariz, boca, faringe y bronquios dese-

cando la mucosa de vías respiratorias, produciendo irritación al respirar. Otro efecto es la abolición del barrido mucociliar, lo que favorece la acumulación de mucosidad, sobreinfección y obstrucción. Además reducen la broncoconstricción producida por el parasimpático, pero no son de alta utilidad en el asma como monodroga, debido a que existen otros mediadores que están en juego. El **ipratropio**, una droga de amonio cuaternario que no produce la inhibición del barrido mucociliar, se utiliza ampliamente en pacientes con EPOC y en combinación con agonistas β_2 para el asma agudo.

Otros: Vías urinarias: disminuye las contracciones del músculo liso ureteral, lo cual es muy útil para el tratamiento del cólico renal, además reduce la motilidad vesical y la contracción del detrusor de la vejiga, predisponiendo a la retención urinaria en pacientes con hipertrofia prostática.

Vía biliar: tiene poco efecto sobre la motilidad.

Glándulas sudoríparas: inhiben su secreción y la piel se torna seca y caliente, principalmente sensible en lactantes y niños.

Cinética

Estas drogas se pueden dividir en dos grandes grupos desde el punto de vista de su liposolubilidad. Las liposolubles como la atropina, escopolamina y las aminas terciarias tienen buena biodisponibilidad oral; atraviesan la barrera hematoencefálica. La vida media es corta (aproximadamente de 4 horas para la atropina). Se metaboliza el 50% en hígado y el resto se excreta inalterado por riñón. Las sustancias derivadas del amonio cuaternario son hidrosolubles, por lo cual su absorción oral es baja, no pasan la barrera hematoencefálica; tienen efectos importantes como bloqueantes nicotínicos, y sus efectos en tracto gastrointestinal son mayores.

Intoxicación por atropina y otros anticolinérgicos

Los síntomas de la intoxicación van a ser taquicardia, palpitaciones, sequedad bucal, anhidrosis, rubicundez por la vasodilatación cutánea, midriasis y cicloplejía, ileo intestinal, retención urinaria, inquietud irritable, convulsiones y coma.

Mnemotecnea: **loco como chivo** (por la acción central estimuladora), **rojo como tomate** (por la vasodilatación en vasos de la piel) y **seco como un hueso** (por la inhibición de la secreción de las glándulas sudoríparas).

El tratamiento estaría dado por medidas generales, como lavado gástrico para disminuir la absorción intestinal (aunque se esta dejando de realizar este procedimiento) diazepam para las convulsiones, frotar alcohol en la piel y baños de inmersión para disminuir la temperatura corporal, y el tratamiento específico consistiría en la administración de **fisostigmina** (anticolinesterasa) la cual, debido a su vida media corta, hay que administrar en dosis repetidas. (ver Tabla 3)

Efectos adversos

Éstos son boca seca, visión borrosa, retención urinaria, etc.

Algunos efectos pueden ser adversos en algunos casos, como deseables en otros, por ejemplo, la midriasis y la fotofobia serían indeseables al tratar un cólico intestinal pero, a su vez, efecto buscado para realizar un fondo de ojo.

Las drogas de amonio cuaternario, además de los efectos adversos del resto de los antimuscarínicos, producen impotencia e hipotensión postural, atribuibles al bloqueo ganglionar.

0,5 mg	Disminución de la frecuencia cardíaca, sequedad bucal, disminución de la sudoración.
1 mg	Aumento leve de frecuencia cardíaca, sequedad bucal y sed, disminución de la sudoración, midriasis ligera.
2 mg	Taquicardia y palpitaciones, sequedad bucal y sed, anhidrosis, midriasis y cicloplegia.
5 mg	Taquicardia y palpitaciones, sequedad bucal y disgeusia, anhidrosis, piel seca y rubicunda, midriasis y cicloplajia, disminución de la motilidad gastrointestinal y vesical, inquietud y cefalea.
10 mg	Todos los síntomas anteriores exagerados, más alucinaciones, delirio y coma.

Tabla 3: Efectos con relación a la dosis de atropina

Algunas drogas:

Ipratropio: es un compuesto del amonio cuaternario que se usa para pacientes EPOC, vía inhalatoria, durante sus reagudizaciones; tiene similar efectividad que los agonistas β_2 a los que se puede sumar, y es de primera línea en el tratamiento a largo plazo, mejorando la saturación de oxígeno y la calidad del sueño de los pacientes, ya que además de su efecto broncodilatador no interfiere con la depuración mucociliar. Debido a su polaridad se absorbe poco a la circulación general disminuyendo el porcentaje de efectos indeseables al nivel sistémico.

Pirenzepina: tiene alta selectividad por los receptores M_1 , por lo cual se lo emplea para el tratamiento de la enfermedad ácido péptica, sin producir grandes efectos adversos sistémicos.

Trihexifenidilo: es una amina terciaria, por lo que llega bien a SNC. Se lo utiliza en el tratamiento del parkinsonismo y los efectos adversos extrapiramidales de los antipsicóticos.

Aplicaciones terapéuticas

Debido a su poca selectividad, se las utiliza poco por producir efectos adversos concomitantes que dificultan la adhesión al tratamiento. En las guardias generales es muy utilizada la hiocina como antiespasmódico en cuadros de cólico intestinal y renal.

Agentes que actúan en la unión neuromuscular y en los ganglios autónomos

Receptores nicotínicos

Son pentámeros formados por dos unidades α , una β , una δ y una γ , las que se encuentran rodeando un canal, como los pétalos de una azucena, por el cual deja pasar iones. Se ubican con alta densidad en la placa terminal. Para que se abra el canal se deben unir dos moléculas de acetilcolina. (Figura 7)

Bloqueadores neuromusculares

Se inicia con el **curare**, empleado por los indios amazónicos en sus dardos para cazar, ya que producían parálisis del músculo estriado.

Hay dos tipos de bloqueadores:

- **Despolarizantes (succinilcolina)**
- **Competitivos o no despolarizantes (d-tubocurarina)**

Los bloqueadores despolarizantes (succinilcolina) son compuestos flexibles que permiten rotación

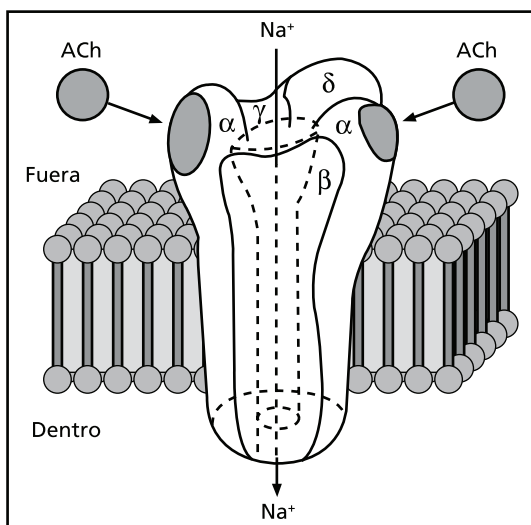


Figura 7: Receptor Nicotínico Neuronal

libre de los enlaces a diferencia de los competitivos que son moléculas grandes y rígidas.

Los agentes *competitivos*, como la **tubocurarina**, producen la disminución progresiva de la amplitud del potencial postsináptico de la placa terminal, evitando o dificultando la producción de PA. La unión de una sola molécula al receptor ya es suficiente para volverlo no funcional.

Los *despolarizantes*, como **succinilcolina** y **decametonio**, actúan abriendo los canales al igual que la Ach pero al ser resistentes a las AchE, quedan abriendo el canal lo que lleva a que se pierda la polaridad de la placa terminal volviéndose inexcitable. El músculo tiene primero una excitación repetitiva (fasciculaciones) seguida de bloqueo de la transmisión y parálisis neuromuscular.

Ante la administración de tubocurarina EV, el bloqueo muscular (parálisis flácida) comienza por los músculos pequeños como los extrínsecos del ojo y por último el diafragma. En la recuperación ocurre a la inversa y el diafragma es el primero en recuperar la motilidad.

La succinilcolina debe administrarse EV y su acción es muy rápida y corta, siendo metabolizada por la butirilcolinesterasa de plasma e hígado. La despolarización prolongada produce pérdidas importantes de K del miocito, por eso hay que tener cuidado de no producir hiperkalemia (quemados, lesiones traumáticas, rabdomiólisis, etc.).

La tubocurarina y otros agentes cuaternarios, al no poder atravesar la barrera hematoencefálica, no producen efectos en el SNC.

A mayor duración son más potentes, por lo que se necesitan menores dosis, y esto lleva a que demore más su acción. El rocuronio es una nueva droga de

duración corta y rápida acción (utilizada para la intubación traqueal).

Si inyectamos anti-AchE a un paciente con bloqueo competitivo, se revierte el efecto (se lo utiliza una vez finalizado el proceso quirúrgico, junto con atropina para evitar la estimulación de receptores musculares). En cambio, si el paciente tenía bloqueadores despolarizantes, se produce sinergismo.

Efectos adversos

Entre las reacciones adversas se encuentran la apnea prolongada, colapso cardiovascular, y las relacionadas a la liberación de histamina.

Otro trastorno producido por la succinilcolina es la hipertermia maligna, debida a la excesiva descarga de calcio del retículo sarcoplásmico. Se caracteriza por un aumento en la producción de calor por el músculo, contractura, acidosis metabólica y taquicardia. Es altamente mortal.

La **neostigmina** sirve para antagonizar los efectos sobre el músculo; se debe dar a la vez atropina (para inhibir los efectos muscarínicos) y antihistamínicos por la liberación de histamina.

Cinética

Se absorben mal por vía oral (al ser de amonio cuaternario), es mejor la vía EV. Las dos terceras partes se excretan por orina, y el resto se metaboliza y excreta por bilis. Cuando haya alteración en la función renal hay que dar atracurio porque se metaboliza más y no se excreta tanto por riñón. La corta duración de la succinilcolina se debe a la rápida hidrólisis por la butirilcolinesterasa de hígado y plasma.

Aplicaciones terapéuticas

A los agentes de bloqueo neuromuscular se los usa como coadyuvantes de la anestesia quirúrgica, con relación al músculo estriado (pared abdominal), para corrección de luxaciones, alineación de fracturas y para procedimientos como intubación, esofagoscopia, broncoscopia, etc.

Neurotransmisión ganglionar

La actividad del terminal postsináptico es un poco más compleja de lo que se creía. Existen además de los PEPS comunes (Potenciales excitatorios postsinápticos), los PEPS lentos, PEPS lentos tardíos y PIPS.

- Los PEPS lentos se producen por agonistas muscarínicos, y son bloqueados por atropina y bloqueantes selectivos M1. Lo que ocurre es una

disminución de la conductancia al potasio en la membrana celular.

- Los PEPS lentos tardíos se originan por péptidos que se encuentran en los ganglios específicos (tienen una duración de minutos).
- Los PIPS se originan por la liberación de catecolaminas por la estimulación de Ach en una interneurona, y va a estar mediada por receptores M2. Se produce inhibición por atropina y α -bloqueantes.

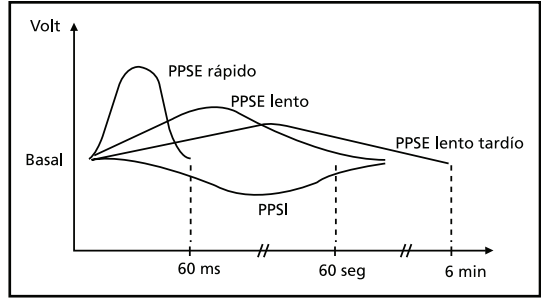


Figura 8: PEPS y PIPS (variaciones del potencial de membrana)

Fármacos estimulantes ganglionares

Prototipos

- **Nicotina**
- Otros: **Lobelina, Tetrametilamonio, DMPP**

Nicotina

Sus efectos se producen a través de la estimulación y desensibilización de receptores. En el sistema nervioso periférico produce excitación para luego deprimirlos de manera persistente. En la médula suprarrenal, bajas dosis producen liberación de catecolaminas, mientras que altas dosis la inhiben. En el SNC se produce estimulación (temblores, convulsiones), aumenta la frecuencia respiratoria (a grandes dosis se produce por estimulación del centro respiratorio del bulbo, y a bajas dosis por excitación de quimiorreceptores del cuerpo carotídeo). Produce el vómito tanto de manera central como periférica. Aumenta la presión arterial y la frecuencia cardíaca. En el tubo digestivo aumenta la motilidad y el tono, y estimulación seguida de inhibición de las glándulas exocrinas.

Cinética

Se absorbe por vías respiratorias, mucosa bucal y piel (parches transdérmicos) y también en tubo digestivo. Se elimina principalmente por hígado y un poco por riñón y pulmón. La nicotina y sus metabolitos

se eliminan por riñón, en menor cantidad si la orina es alcalina.

Intoxicación

Causa sialorrea, sudoración fría, náuseas, vómito, diarrea, mareo, confusión mental, disminución de la presión arterial, pulso débil, convulsiones y muerte a causa de paro respiratorio. El tratamiento es provocar el vómito y lavado gástrico.

Bloqueadores ganglionares

Prototipos

- **Trimetafán:** inhibidor competitivo del receptor nicotínico ganglionar
- **Hexametonio:** obstruye el canal de Na del receptor nicotínico ganglionar

Estas drogas al producir el bloqueo ganglionar llevan a una inhibición de la división del SNA dominante (en arterias producen vasodilatación disminuyendo la presión arterial, atonía en tubo digestivo y vejiga, etc.).

Cinética

Al ser compuestos de amonio cuaternario se absorben erráticamente en tubo digestivo, y puede ocurrir que se retengan hasta tres dosis en estómago, las que al ser liberadas repentinamente causen hipotensión grave y colapso. Se excretan principalmente por riñón sin cambios.

Aplicaciones terapéuticas

Se los utilizaba como antihipertensivos, aunque ahora sólo se los emplea en la fase inicial del tratamiento del aneurisma disecante de aorta, para disminuir la presión arterial. Otros usos son para producir hipotensión en cirugía o para tratar la hiperreflexia autonómica. Los fármacos utilizados son la mecamilamina y el trimetafán, principalmente.

Catecolaminas, fármacos simpaticomiméticos y antagonistas de los receptores adrenérgicos

Las catecolaminas son secretadas por el sistema nervioso simpático y la médula suprarrenal, y participan de la regulación de los sistemas orgánicos ante situaciones de estrés y ejercicio. La **noradrenalina** es secretada por el sistema simpático periférico, mien-

tras que la **adrenalina** es el producto de secreción de la médula adrenal. Junto con la noradrenalina son secretados péptidos, los cuales colaboran en la transmisión. Otra catecolamina es la dopamina, que actúa principalmente en el SNC (ganglios basales).

Las acciones básicas de estas sustancias **simpaticomiméticas** son:

- Excitación del músculo liso vascular (produce vasoconstricción), principalmente en piel, mucosas, tubo digestivo y riñón, todo esto para favorecer la distribución de sangre a los tejidos que más la necesitan en el momento de estrés o ejercicio, como el músculo esquelético, el corazón y el cerebro.
- Inhibe el músculo liso del árbol bronquial para mejorar la entrada de aire, y facilitar la oxigenación.
- Produce excitación cardíaca: cronotropismo, inotropismo, dromotropismo y batmotropismo positivos.
- Sobre el metabolismo actúan preservando la glucemia en la sangre, estimulando la glucogenolisis, inhibiendo la liberación de insulina, estimulación de la lipólisis para gluconeogénesis.
- En SNC se produce estimulación de los sentidos y actividad psicomotora, estimulación del centro respiratorio y disminución del apetito.

Existen dos grandes grupos de receptores adrenérgicos: (Tabla 4)

- α : se dividen a su vez en:
 - $\alpha 1$: los que actúan a través de la proteína Gq (aumenta la actividad de la fosfolipasa C, aumentando las concentraciones de inositol trifosfato y diacilglicerol).
 - $\alpha 2$: actúan a través de la proteína Go/i (lo que disminuye la actividad de la adenil ciclasa, el calcio intracelular y aumento del postasio).
- β : que se dividen a su vez en $\beta 1$, $\beta 2$, y $\beta 3$, los que actúan a través de la proteína Gs (aumentando la actividad de la adenil ciclasa).

Los fármacos simpaticomiméticos activan de manera cuantitativa los diferentes receptores adrenérgicos. La densidad de receptores varía dependiendo del órgano, por ejemplo, al nivel de los vasos cutáneos son casi exclusivos los receptores $\alpha 1$, por lo tanto la noradrenalina y adrenalina producen contracción de los mismos.

Catecolaminas endógenas

Prototipos

- **Adrenalina**
- **Noradrenalina**
- **Dopamina**

Receptor	Ubicación	Acoplado	Efecto
$\alpha 1$	Músculo liso vascular, genitourinario, tubo digestivo	Proteína Gq	Vasoconstricción, retención urinaria, relajación del tubo digestivo y aumento del tono de los esfínteres
$\alpha 2$	Terminales nerviosas presinápticas, músculo liso vascular, islotes pancreáticos, plaquetas	Proteína Gi	Inhibición de la liberación de NT, vasoconstricción, disminución de la liberación de insulina, agregación plaquetaria
$\beta 1$	Corazón, células yuxtglomerulares	Proteína Gs	Inotropismo positivo, cronotropismo positivo, dromotropismo positivo, aumento de la liberación de renina
$\beta 2$	Músculo liso vascular, bronquial, genitourinario, intestinal	Proteína Gs	Vasodilatación, broncodilatación, retención urinaria, relajación del tubo digestivo
$\beta 3$	Tejido adiposo	Proteína Gs	Lipólisis

Tabla 4: Receptores adrenérgicos

Adrenalina

Es sintetizada en la médula adrenal y posee capacidad de estimular, de manera importante, tanto a receptores α como β .

Efectos farmacológicos

Tensión arterial: produce un aumento de la TA a través de 3 mecanismos (si se inyecta por vía EV con rapidez):

1. Aumenta la contracción ventricular
2. Aumenta la frecuencia cardíaca
3. Aumenta la resistencia periférica

A bajas dosis, al ser más sensibles los receptores β , lo que ocurre es vasodilatación, disminuyendo la presión arterial diastólica. Esto es así en el músculo esquelético debido a la gran cantidad de receptores $\beta 2$.

Vasos sanguíneos: produce vasoconstricción y vasoconstricción. Principalmente afecta a esfínteres pre-capilares de diferentes lechos.

Músculo esquelético: se produce vasodilatación, por lo que viéramos anteriormente.

Flujo cerebral: no se modifica.

Flujo renal: disminuye de manera importante (hasta un 40%) manteniéndose la VFG.

Corazón: produce estimulación cardíaca, por estimulación de receptores $\beta 1$.

Aumenta la frecuencia cardíaca, aumenta la contractilidad, el consumo miocárdico de oxígeno.

Aumenta la fase de despolarización automática de las células de conducción pudiendo generarse extrasístoles y otras arritmias.

Músculo liso: su efecto varía dependiendo del territorio muscular.

Relaja la musculatura del tracto gastrointestinal y aumenta el tono de los esfínteres.

No afecta mucho al músculo uterino

Relaja el músculo detrusor de la vejiga (receptores β) y estimula al trigono (receptores α), produciendo retención urinaria.

Aparato respiratorio: produce broncodilatación por la relajación del músculo liso bronquial.

En el Sistema Nervioso Central no produce efectos notorios debido a que por ser polar no puede atravesar la barrera hematoencefálica. Aunque puede dar cefalea, ansiedad, etc.

Metabólicos: aumenta la glicemia por inhibición de la secreción de insulina ($\alpha 2$), aumenta la secreción de glucagón (β), y estimula la glucogenólisis (β). Los ácidos grasos libres aumentan por acción de la lipasa de los adipocitos, estimulada por los receptores β .

Cinética

Se absorbe mal por vía oral, ya que es muy polar. La inyección subcutánea está indicada para tratamientos de alergias graves, en donde su absorción es lenta y sostenida, debido a la vasoconstricción producida. La absorción es rápida luego de la inyección intramuscular. Es inactivada con rapidez en el hígado por acción de la MAO y la COMT. La inyección endovenosa se utiliza para revertir el paro cardíaco, administrada de forma diluida.

Efectos adversos

Produce temblor, ansiedad, cefalea, palpitaciones, etc. Pueden ocurrir hemorragia cerebral y arritmias

cardíacas. En pacientes con arteriopatía coronaria se produce dolor anginoso.

Aplicaciones terapéuticas

- Como tratamiento en pacientes con paro cardíaco.
- En alergias graves, administrado por vía subcutánea, en una dilución de 1/1000 (0,5 ml).
- Como hemostático local, como en epistaxis o heridas cortantes que no paran de sangrar. Hay que tener cuidado en los territorios terminales como los dedos o las orejas, en donde se puede producir necrosis.
- Para aumentar el tiempo de efecto de los anestésicos locales, ya que disminuye la absorción sistémica del anestésico, por su poder de vasoconstricción.

Noradrenalina

Es el mediador químico liberado por los terminales postganglionares del simpático, y constituye el 20% de las catecolaminas de la adrenal. Difiere de la adrenalina en su capacidad de activar receptores α y β_2 , ya que tiene poca acción sobre éstos últimos. Produce un aumento de la TA ya que incrementa la resistencia periférica, mientras que la actividad vagal refleja genera disminución de la frecuencia cardíaca. Hay vasoconstricción en riñón, hígado y músculo esquelético, produce además venoconstricción. Es también hiperglucemiante.

Cinética

Es igual a la de la adrenalina.

Efectos adversos

Son similares a los de la adrenalina, si bien suelen ser menos pronunciados. Está contraindicado su uso en embarazadas ya que produce efectos contráctiles en músculo uterino (α).

Aplicaciones terapéuticas

No se la utiliza prácticamente, aunque podría servir en pacientes con hipotensión crónica.

	α	β_1	β_2
Adrenalina	+++	+++	++++
Noradrenalina	++	+++	+

Tabla 5: Adrenalina vs. noradrenalina

Dopamina

Es el precursor inmediato de la noradrenalina. Se la administra por vía endovenosa en pacientes en unidad de cuidados intensivos шокеados. Su metabolismo es llevado a cabo por la MAO y la COMT.

En concentraciones bajas interactúa con receptores dopaminérgicos D1, activando la adenil-ciclasa, lo que produce vasodilatación de los lechos mesentérico, coronario y renal. A concentraciones intermedias se produce inotropismo positivo por acción sobre receptores β_1 y liberación de noradrenalina. Aumenta la presión arterial sistólica, manteniendo la resistencia vascular sin cambios. A altas concentraciones se produce vasoconstricción por activación de los receptores α_1 . A pesar de haber receptores dopaminérgicos en SNC, la misma no los puede alcanzar ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Efectos adversos

Produce náuseas, vómitos, taquicardia, dolor anginoso, arritmias, hipertensión, etc.

Aplicaciones terapéuticas

Tratamiento de pacientes en shock.

Agonistas β adrenérgicos

Pueden ser:

- No selectivos, como **isopreterenol** y **dobutamina**.
- β_2 selectivos, como **terbutalina**, **salbutamol**, **fenoterol**, **salmeterol** y **ritodrina**.

Isopreterenol

Es un potente β -adrenérgico no selectivo. Produce disminución de la resistencia vascular periférica (músculo estriado, riñón, mesenterio, etc.) y disminución de la presión arterial diastólica. Aumenta el cronotropismo y el inotropismo. Relaja la musculatura bronquial y del tracto gastrointestinal. Además inhibe la liberación de histamina.

Cinética

Se administra por vía parenteral o en aerosol. Es metabolizado sólo por la COMT.

Efectos adversos

Produce palpitaciones, taquicardia, isquemia cardíaca y arritmias en pacientes con coronariopatía de base.

Aplicaciones terapéuticas

Para estimular la frecuencia cardíaca en pacientes con bradicardia o bloqueo cardíaco, y torción de punta. Ha sido reemplazado en el asma y el shock.

Dobutamina

- Isómero negativo (es agonista α_1 y agonista β)
- Isómero positivo (es antagonista potente α_1 y poderoso agonista β)

A nivel cardiovascular produce un aumento del inotropismo más que el cronotropismo, y no modifica mucho la resistencia periférica, por lo cual es de utilidad en la insuficiencia cardíaca aguda.

Cinética

Se lo administra por vía parenteral, posee una vida media corta.

Efectos adversos

Aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca, posibilidad de generar arritmias, aumento del consumo miocárdico de oxígeno, pudiendo agrandar el área de necrosis en un IAM. Todo esto es más frecuente si se lo administra de manera rápida.

Aplicaciones terapéuticas

Al aumentar el volumen sistólico, sin modificar la TA ni la frecuencia cardíaca, se lo puede usar para insuficiencia cardíaca (ICC).

Agonistas β_2 selectivos

No producen efectos indeseables a nivel del corazón, excepto que la dosis sea muy alta, donde se pierde selectividad. Su alteración estructural permite darlos por vía oral, y no ser metabolizados por la COMT y la MAO.

Su administración en aerosoles permite un mejor y más rápido efecto a nivel del músculo liso bronquial, donde se hallan gran cantidad de receptores β_2 .

Salbutamol

Se lo administra por vía inhalatoria, en nebulizaciones o en aerosoles de dosis medidas (ver asma). Posee vida media corta. Su principal uso es para el tratamiento del asma sintomático, ya que genera broncodilatación rápida.

Terbutalina

Es similar al salbutamol, pero posee una vida media más larga, por lo cual una latencia de acción mayor. Otros de vida media larga son el **salmeterol** y el **fenoterol**.

Ritodrina

Se la utiliza por vía oral o endovenosa como tocolítico (ya que relaja el músculo liso uterino) durante el trabajo de parto prematuro.

Efectos adversos

- El temblor en músculo esquelético es el más común.
- Taquicardia, es común cuando se administra a altas dosis.

Agonistas α adrenérgicos

Prototipos

- α_1 selectivos, como **nafasolina**, **fenilefrina**, **metoxamina**
- α_2 selectivos, como **clonidina**, **α -metil-Dopa**, **guanfacina**, **guanabenz**

Agonistas α_1 selectivos

Activan receptores α_1 produciendo vasoconstricción, lo que lleva a un aumento de la resistencia vascular periférica y por consiguiente aumento de la TA. Poseen poca utilidad clínica.

Metoxamina: Es α_1 selectivo. A dosis altas es antagonista β . Produce aumento de la TA y resistencia periférica. También genera bradicardia refleja. Se lo administra por vía endovenosa en estados hipotensivos.

Fenilefrina: Es un fármaco similar a la metoxamina, que además produce midriasis y descongestión nasal en formulaciones oftálmicas o nasales. A altas concentraciones es β agonista.

Nafasolina: Se utiliza como descongestivo nasal y midriático. Como efectos adversos produce hipertensión, angor, infarto agudo de miocardio, etc.

Agonista α_2 selectivos

Se los utiliza como antihipertensivos, ya que activan receptores inhibitorios de los centros de control cardiovascular del SNC, los que suprimen la emisión de actividad del SN simpático.

Clonidina

Es un agonista α_2 de acción central, que reduce las eferencias simpáticas actuando a nivel del tallo encefálico. A dosis mayores causa vasoconstricción directa por estimulación de los receptores α_2 del músculo liso vascular.

Reduce la TA al disminuir la RVP y el gasto cardíaco, sin interferir demasiado en los reflejos barorreceptores. A largo plazo, al igual que con la α metil-dopa, aparece la *pseudotolerancia*.

Sus efectos adversos más frecuentes son sedación y xerostomía. Otros pueden ser hipotensión ortostática, impotencia y náuseas. Además, puede desencadenar un Sme. de supresión al interrumpir el tratamiento, observándose hiperactividad simpática que se manifiesta con cefalea, hipertensión, taquicardia, palpitaciones, sudoración, temblores e inquietud (similar a la crisis del feocromocitoma).

Se lo puede utilizar como monoterapia contra la HTA o mejor junto a un diurético, aunque debido a su gran cantidad de efectos adversos no lo hace de primera elección.

Guanfacina

Es más selectivo que la clonidina y posee menos efectos adversos.

Guanabenz

Muy similar a la clonidina, se metaboliza en hígado.

α metil-dopa

Es un antihipertensivo de acción central, de elección para el tratamiento de la hipertensión en embarazadas. Es un profármaco, que en el interior neuronal es metabolizado a metilnoradrenalina que se almacena en las vesículas y reemplaza a la noradrenalina. Al nivel central, esta α metil-noradrenalina inhibe las descargas eferentes simpáticas bulbares, al parecer por actuar como agonista α_2 -adrenérgico, el cual es inhibitorio. Su efecto es mayor que el de la noradrenalina en sí, ya que es metabolizado por la MAO más lentamente. Sin embargo, la α metil-noradrenalina es buena vasoconstrictora, por lo que el efecto hipotensor es puramente central.

Reduce la resistencia vascular periférica sin cambios en el gasto o la frecuencia cardíaca del sujeto sano, pero al reducir el tono simpático, cae la precarga y se reduce el gasto del corazón estresado o enfermo. A largo plazo, se reduce el efecto hipotensor por retención compensatoria de sal y agua (*seudotolerancia*), superable con diuréticos.

Cinética

Se absorben bien por vía oral, llega a SNC por un mecanismo activo y se excreta por riñón conjugado con sulfato, con una duración de su efecto de 24 horas.

Efectos adversos

Por activación de los receptores α_2 -adrenérgicos centrales causan sedación y a veces depresión. También producen sequedad de boca, signos de parkinsonismo, reducción de la libido e hiperprolactinemia. Además, puede aparecer hepatitis y anemia hemolítica (prueba de Coombs positiva).

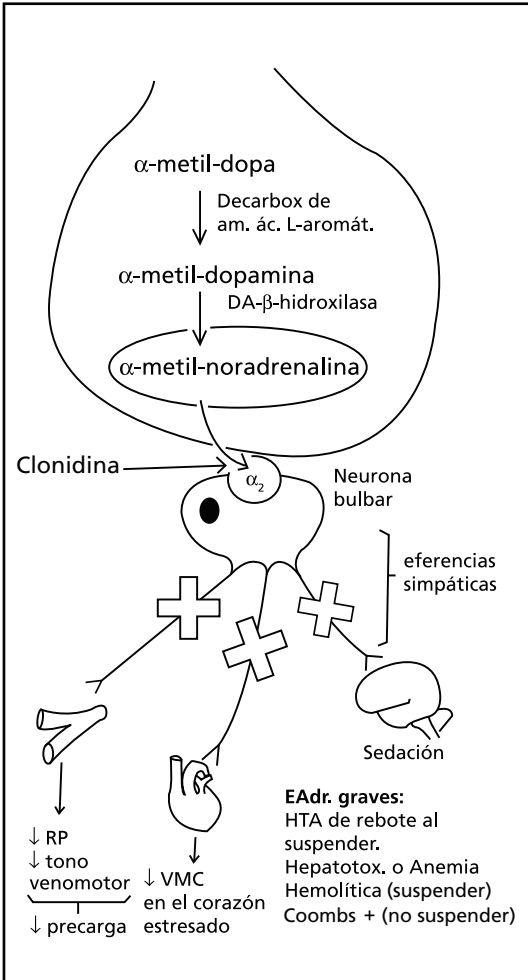


Figura 9: Clonidina y α -metil-Dopa

Agonistas adrenérgicos diversos

Anfetamina

Es una amina simpaticomimética. Tiene acciones poderosas a nivel del SNC, además de su acción agonista α y β . Puede administrarse por vía oral y sus efectos duran varias horas. A nivel cardíaco, la administración oral produce aumento de la TA sistólica y diastólica, disminuye la frecuencia cardíaca de manera refleja y a grandes dosis puede dar arritmias. A dosis terapéuticas no aumenta el gasto cardíaco.

En el músculo liso produce contracción del esfínter de la vejiga (tratamiento de la incontinencia urinaria), y su efecto en tubo digestivo es variable.

En el SNC produce excitación principalmente cortical y reticular. Estimula el centro respiratorio, produce aumento de la vigilia, disminución de la fatiga, aumento de la capacidad para concentrarse, aumento del rendimiento físico y locomotor, disminución del apetito y del sueño.

Los mecanismos por los que actúa son indirectos: libera noradrenalina, dopamina y serotonina de las terminales nerviosas lo que lleva a la estimulación.

Efectos adversos

Están relacionados con la sobredosificación. Son temblor, hiperreflexia, ansiedad, insomnio, fiebre, euforia, conductas estereotipadas, crisis psicóticas, pánico, tendencia suicida y/o homicida. También puede aparecer fatiga y depresión, palpitaciones, arritmias, rubor cutáneo, hipertensión, boca seca, náuseas, vómitos y anorexia.

En la intoxicación hay que acidificar la orina con cloruro de amonio (ya que aumenta la excreción por ser una base débil), además se administran sedantes y antagonistas α -adrenérgicos.

El uso crónico provoca tanto tolerancia como dependencia psicológica del fármaco.

Aplicaciones terapéuticas

Está indicado como tratamiento para la obesidad y el Sme. de déficit de atención, entre otros. Es preferible el uso de dextroanfetamina ya que actúa selectivamente en el SNC.

Metanfetamina

Es muy similar a la anfetamina y efedrina, pero con mayor efecto central y menos efectos periféricos. A mayores dosis produce aumento del inotropismo y el gasto cardíaco. Se lo utiliza por ser más selectivo que la anfetamina.

Metilfenidato

Posee mayor acción en las actividades mentales que en las motoras. A dosis altas estimula de manera no selectiva al SNC. Se lo usa por vía oral para el tratamiento del Sme. de hiperactividad con déficit de atención.

Pemolina

Muy similar al metilfenidato.

Efedrina

Es un agonista α y β -adrenérgico de manera directa e indirecta (ya que aumenta la liberación de noradrenalina). Se administra por vía oral, y produce aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la resistencia periférica y de la TA. Estimula la actividad del SNC, es broncodilatador, y mejora el rendimiento físico. Se administra por vía oral.

Se elimina por orina de manera inalterada. Entre los efectos adversos produce insomnio, arritmias e hipertensión.

Antagonistas de los receptores α adrenérgicos

Son agentes que suprimen los efectos de la descarga simpática y de fármacos simpaticomiméticos previamente administrados. Se comportan como antagonistas competitivos, excepto la fenoxibenzamina, que se une covalentemente a los receptores α .

Los receptores $\alpha 1$ median principalmente la vasoconstricción arterial y venosa. Los receptores $\alpha 2$ deprimen el tono simpático y aumentan el vagal al nivel central, favorecen la agregación plaquetaria, inhiben la liberación de neurotransmisores en las terminales nerviosas, etc.

Efectos

Cardiovasculares

- **Antagonistas $\alpha 1$:** producen vasodilatación periférica con disminución de la presión arterial, es más notoria cuanto mayor sea el tono simpático previo (ortostatismo, hipovolemia, etc.) Esto conduce a un aumento reflejo de la función cardíaca (aumento de la frecuencia cardíaca y volumen sistólico) y de la secreción de renina (receptores $\beta 1$).
- **Antagonistas $\alpha 2$:** producen un aumento del tono simpático de origen bulbar y una mayor liberación de noradrenalina en las terminales periféricas, que provocan un aumento de la presión

arterial y de la frecuencia cardíaca.

- **Otros:** causan relajación del esfínter vesical (α_1) y los esfínteres digestivos.

Prototipos

- **Fenoxibenzamina** (antagonista α puro no selectivo, de acción irreversible)
- **Fentolamina**
- **Prazosin** (antagonista α_1 selectivo)
- **Yohimbina** (antagonista α_2 selectivo)

Fenoxibenzamina

Es un antagonista α_1 y α_2 irreversible. Causa una disminución de la TA y aumento del volumen minuto cardíaco, exacerbado por la mayor liberación de noradrenalina desde las terminales nerviosas (por bloqueo de la inhibición presináptica) y por la menor captación neuronal y extraneuronal del neurotransmisor.

Su efecto adverso más común es la hipotensión postural, que puede acompañarse de arritmias (taquicardia) y aumento del consumo miocárdico de oxígeno, produciendo isquemia. También puede producir congestión nasal.

Se lo utiliza para el tratamiento del feocromocitoma y de la obstrucción prostática benigna.

Fentolamina

Es un antagonista competitivo α_1 y α_2 . Favorece la liberación de histamina desde mastocitos. Causa fenómenos cardiovasculares similares a los de la fenoxibenzamina, además de estimular al músculo liso digestivo y la secreción de varias glándulas, principalmente gástricas.

Posee efectos adversos similares a los de la fenoxibenzamina, a los que se suman dolor abdominal, vómitos y exacerbación de la úlcera péptica.

Se la utiliza principalmente para el tratamiento del feocromocitoma.

Prazosin

Es un antagonista α_1 selectivo, potente. Produce vasodilatación con descenso de la TA. Se administra por vía oral y se metaboliza en hígado. Tiene un tiempo medio de sólo 3 hs. El terazosin, es una droga similar que posee un tiempo medio mayor, por lo que es preferida. Su efecto adverso más importante es el efecto de *la primer dosis*, en el que se produce hipotensión ortostática y síncope luego de administrar la droga las primeras veces, éste cede con el tratamiento prolongado, y se evita si el paciente toma

la medicación antes de acostarse.

Se lo utiliza para el tratamiento de la hipertensión en personas con hipertrofia prostática benigna.

Yohimbina

Es un antagonista α_2 selectivo. Posee acciones opuestas a las de la clonidina (aumenta los impulsos simpáticos descendentes y causa ansiedad). Actúa al nivel del SNC y al nivel periférico inhibiendo el bloqueo presináptico de liberación de noradrenalina mediado por receptores α_2 .

Antagonistas β adrenérgico (β -bloquantes)

Prototipos

- No selectivos: **propranolol** (liposoluble), **naldolol** (hidrosoluble)
- β_1 selectivos: **metoprolol** (liposoluble), **atenolol** (hidrosoluble)

Mecanismo de acción

Son inhibidores competitivos de los receptores β -adrenérgicos. De esta manera, inhiben la respuesta de los órganos que poseen estos receptores, frente a una descarga simpática (que ocurre bajo situaciones de estrés como hipoglucemia, hipotermia, ejercicio, hipovolemia real o relativa, etc.) y en general carecen de efectos en estado basal.

Efectos hemodinámicos

Impiden el aumento de la frecuencia cardíaca, inotropismo y tensión arterial durante la descarga simpática, sobre todo durante el ejercicio. De esta manera, reducen el consumo miocárdico de oxígeno y con él la frecuencia de ataques de angina, cuando ésta es estable. Cuando la angina es vasospástica pueden empeorarla por inhibir la respuesta β_2 vasodilatadora, por lo que están contraindicados. Su empleo en la angina inestable es discutido, aunque por lo general no se los utiliza. Se ha demostrado la disminución de la mortalidad por infarto de miocardio a largo plazo, sobre todo cuando su administración se inicia tempranamente luego de ocurrido el mismo (previenen arritmias post-infarto).

Efectos adversos

- Bradicardia y bloqueo A-V.
- Dislipemia, en el tratamiento a largo plazo. Este efecto adverso es muy importante ya que generaría otro factor de riesgo en un paciente cardíopata.

- Descompensación de una ICC (insuficiencia cardíaca) previa.
- Vasculopatía periférica, ya que inhiben la acción vasodilatadora de los receptores β_2 , dando como resultado, claudicación intermitente, impotencia, etc.
- Broncoespasmo en pacientes asmáticos, por bloqueo de los receptores β_2 broncodilatadores.
- Depresión, fatiga, y otros efectos depresores en el SNC, si son liposolubles y pueden atravesar la barrera hematoencefálica.
- Con en tratamiento a largo plazo se genera tolerancia, y dependencia, lo cual puede producir una angina de rebote al suspender de manera abrupta la administración del fármaco.

Aplicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la hipertensión: Es un grupo de drogas muy utilizado para el tratamiento de la hipertensión, siendo de primera elección en pacientes hipertensos y con cardiopatía isquémica. Pocas veces se los administra como monodroga, sino más comúnmente en combinación con un diurético o con un IECA. Se ve limitada su administración debido a los efectos adversos metabólicos como cambios en el perfil lipídico (agregándose así otro factor de riesgo cardiovascular). La disminución de la presión arterial está dada por la reducción del VMC (volumen minuto cardíaco) al actuar sobre la frecuencia cardíaca y la contractilidad, así como también por disminuir la liberación de renina con el consiguiente decremento de angiotensina II y sus efectos sistémicos, y por su efecto en SNC en los liposolubles. En un principio se produce aumento de la resistencia vascular periférica, lo que lleva a que la presión

- arterial se mantenga igual, para luego volver a la normalidad, y así verse la disminución de la PA.
- Cardiopatía isquémica, sobre todo en angina estable.
- Insuficiencia cardíaca congestiva, disminuye la mortalidad, se lo utiliza en pacientes compensados.
- Arritmias rápidas supraventriculares, por cronotropismo negativo y aumento del bloqueo en el nódulo A-V.
- Tratamiento de la crisis tirotóxica.
- En el feocromocitoma, siempre coadministrado con un α -bloqueante, para evitar crisis hipertensivas.

Cinética

Se los puede administrar por vía oral, aunque existe un gran metabolismo de primer paso (poseen una biodisponibilidad del 25%). También se los puede administrar por vía endovenosa.

El **propranolol** y el **metoprolol** (son liposolubles) alcanzan fácilmente el SNC y se eliminan por metabolismo hepático. El **nalodolol** (no selectivo) es hidrófilo, por lo cual no atraviesa la barrera hematoencefálica, al igual que el **atenolol**. Éstos se excretan principalmente por orina, inalterados.

El **labetalol** y el **carvedilol** son antagonistas β y α_1 . Se los utiliza en pacientes con ICC y vasculopatía periférica.

El **esmolol** es un antagonista β_1 selectivo y su principal ventaja es la de tener una vida media muy corta (de minutos) para ser administrados por vía EV en unidad de cuidados intensivos, en patologías agudas, como arritmias, o en pacientes en los que el riesgo de toxicidad es alto, como los ICC descompensados, asmáticos, por si se necesita el retiro y finalización rápida del efecto.

Droga	Receptor	Estructura química	Eliminación	Atraviesa la barrera hematoencefálica
Propranolol	β_1, β_2	Liposoluble	Hepática	Sí
Metoprolol	β_1	Liposoluble	Hepática	Sí
Nalodolol	β_1, β_2	Hidrosoluble	Renal	No
Atenolol	β_1	Hidrosoluble	Renal	No

Tabla 6: Comparación de los diferentes β -bloqueantes

Sistema Nervioso Central

Antidepresivos y antimaníacos

Los trastornos afectivos se caracterizan principalmente por cambios del humor (depresión o manía) más que por trastornos del pensamiento. Existen tres tipos de trastornos: Depresión (el más común), Manía y Trastorno Afectivo Bipolar.

Depresión

Trastorno afectivo en el que la conducta, y principalmente el humor del individuo, son inadecuados para las circunstancias. Se caracteriza por presentar síntomas emocionales tales como tristeza, apatía, sentimientos de culpa o de inferioridad, falta de iniciativa, etc., y síntomas biológicos acompañantes como disminución de la libido, insomnio y anorexia.

La depresión puede ser reactiva a eventos estresantes (75% de los casos), denominada *exógena*, o bien tener un patrón familiar (25% de los casos), denominada *endógena*. La depresión reactiva es la que mejor responde al tratamiento farmacológico.

Manía

Este trastorno afectivo se caracteriza por presentar síntomas casi opuestos a los de la depresión, tales como excesiva euforia, entusiasmo y autoconfianza, acompañados de acciones impulsivas, lo cual suele combinarse con irritabilidad, impaciencia y, a veces, delirios de grandeza.

Trastorno Bipolar

En esta afección vemos períodos de depresión que se alternan con períodos de manía.

Teoría Monoamínica de la Depresión

La principal teoría bioquímica de la depresión es la hipótesis monoamínica propuesta por Schildkraut en

1965; la cual considera que la depresión está producida por un déficit funcional de la neurotransmisión monoaminérgica en diferentes partes del cerebro, mientras que la manía es el resultado de un exceso.

Esta teoría fue inicialmente formulada en términos de Noradrenalina, pero luego se encontró que la Serotonina también estaba relacionada en dichos trastornos.

Existen diferentes evidencias que confirman esta hipótesis:

Metabólicas: Los pacientes bipolares excretan menos metabolitos de Noradrenalina en orina que los individuos normales y la excreción es más baja en la fase depresiva que en la maníaca.

Funcionales: Las neuronas hipotalámicas noradrenérgicas y serotoninérgicas controlan la liberación de factores hipotalámicos que actúan sobre la hipófisis; en pacientes deprimidos encontramos niveles de cortisol plasmático aumentados y su nivel no disminuye cuando se administra al paciente dexametasona.

Farmacológicas: Los antidepresivos tricíclicos bloquean la recaptación primaria de Noradrenalina y Serotonina, lo que aumenta los niveles de las mismas en el espacio sináptico y elevan el humor en deprimidos.

Los IMAOS aumentan los depósitos de Noradrenalina y Serotonina en el terminal presináptico, y también aumentan el humor en deprimidos.

La reserpina (droga que depleciona de noradrenalina y serotonina al terminal nervioso) produce depresión.

Modelos Animales de Depresión

No existe ningún modelo que se corresponda con la enfermedad hereditaria de la depresión humana, pero se han descrito procedimientos que producen en los animales estados de comportamiento como inhibición de la interacción social, pérdida del apeti-

to, actividad motora reducida, etc., que se asemejan a los síntomas de la depresión humana. Estos modelos son:

- Desesperanza Aprendida (*Se le aplican al animal estímulos dolorosos ineludibles repetidos*).
- Separación de la madre e hijo durante la lactancia
- Tratamiento con reserpina

Efecto Antidepresivo

Estos fármacos al igual que los antipsicóticos y la buspirona presentan un efecto farmacológico que se evidencia recién pasadas unas tres semanas de tratamiento. Esto se puede explicar en parte porque para que el efecto clínico se ponga de manifiesto, debe haber una adaptación secundaria del Sistema Nervioso a la droga. Se ha encontrado que en ciertas zonas del cerebro los receptores alfa-2 (presinápticos) y beta-1 sufren una regulación negativa tras el tratamiento antidepresivo crónico. Se ha defendido que la alteración de la inhibición presináptica, secundaria a la regulación negativa de los receptores adrenérgicos alfa-2, podría facilitar la liberación de monoaminas y, por lo tanto, la transmisión.

Clasificación

- Antidepresivos Tricíclicos
- Inhibidores de la Recaptación de Serotonina
- Inhibidores de la Monoaminoxidasa
- Atípicos

Antidepresivos Tricíclicos

Son drogas muy emparentadas estructuralmente con las fenotiazinas tricíclicas (clorpromazina), pero con diferentes propiedades farmacológicas y usos clínicos. Son un grupo muy importante de uso clínico pero en la práctica se encuentran lejos de ser el fármaco ideal, ya que poseen, a concentraciones plasmáticas terapéuticas, frecuentes efectos secundarios no deseables.

Prototipos: Imipramina, Amitriptilina.

Mecanismo de acción

Tal y como se ha comentado anteriormente, el efecto principal de los Antidepresivos Tricíclicos consiste en bloquear la recaptación de aminas por parte de las terminales nerviosas mediante la competición por el lugar de unión de la proteína transportadora. Esto produce un aumento de la concentración de Noradrenalina y Serotonina en el espacio sináptico; también producen bloqueo del receptor presináptico

α_2 , con lo que aumentan aún más la liberación de aminas.

Efectos farmacológicos

En personas no deprimidas, los Antidepresivos Tricíclicos producen sedación, somnolencia, fatiga, dificultad para concentrarse y pensar y algunos síntomas anticolinérgicos periféricos (visión borrosa, boca seca, etc.). Cabe recordar que estos fármacos no producen estimulación central como los IMAOS (ver después).

En pacientes que sufren depresión producen sedación y ansiólisis al comienzo del tratamiento, con lo que desaparece la agitación. Luego de 2 ó 3 semanas sobreviene una mejora gradual del estado de ánimo, desaparece la tristeza y la desesperación, aumenta la actividad y la energía y el paciente recupera la libido y el sueño.

Farmacocinética

Todos los Antidepresivos Tricíclicos se absorben con rapidez cuando se administran por vía oral, aunque a veces un poco lentamente por las propiedades anticolinérgicas de éstos (sobre todo las aminas terciarias). Se unen fuertemente a la albúmina plasmática, la mayoría con una proporción del 90 al 95%. Además, se unen a los tejidos extravasculares, por lo que tienen un gran Volumen de Distribución (habitualmente 10-50 l/kg) y lenta velocidad de eliminación.

Los Antidepresivos Tricíclicos se metabolizan en el hígado mediante dos vías principales: *N-desmetilación*, e *Hidroxilación del anillo*. Tanto los metabolitos desmetilados como los hidroxilados conservan habitualmente actividad biológica, por lo que su vida media es larga (más de 100 horas).

La *imipramina* es menos sedante, menos anticolinérgica y menos hipotensora que la *amitriptilina*. Sin embargo, posee efectos menos potentes sobre el dolor.

Efectos adversos

Estos fármacos tienen cierta actividad bloqueante sobre los receptores muscarínicos tanto centrales como periféricos, sobre todo los de tipo amina terciaria (*imipramina*), por lo que a concentraciones terapéuticas pueden aparecer síntomas como cicloplegía, midriasis, xerostomía, estreñimiento, retención urinaria y aumento de la frecuencia cardíaca. Por otra parte, también bloquean los receptores α_1 por lo que producirían hipotensión ortostática. La sedación y la somnolencia se deben al bloqueo de los receptores histamínicos.

Al nivel cardiovascular vemos que a dosis terapéuticas los Antidepresivos Tricíclicos, producen muchos efectos, sobre todo por bloqueo α_1 (hipotensión ortostática), bloqueo muscarínico (aumento de la frecuencia cardíaca) y toxicidad cardíaca directa tipo quinidina (disminución de la velocidad de conducción y tendencia a la generación de arritmias).

Otros efectos adversos no menos importantes son la disminución del umbral convulsivo, transición de la depresión a estado hipomaniaco o maniaco, puede desencadenar un síndrome de secreción inadecuada de antidiurética y producir un aumento de peso.

Tolerancia y dependencia

Se observa tolerancia al efecto sedante y al anticolinérgico con el tratamiento prolongado, pero no al efecto antidepresivo.

La interrupción brusca del tratamiento puede desencadenar un cuadro de abstinencia leve (malestar general, escalofríos) y, a veces, una recurrencia de la enfermedad con manifestaciones más graves. Por lo que la finalización del tratamiento debe ser gradual y paulatina.

Intoxicación aguda

Los Antidepresivos suelen utilizarse en el intento de suicidio, por lo que sus efectos tóxicos agudos son una cuestión de cierta importancia práctica. A dosis tóxicas éstos fármacos afectan principalmente el sistema nervioso central y el corazón. El efecto inicial es de excitación y delirio, que pueden acompañarse de convulsiones. Luego aparece coma y depresión respiratoria, además de marcados efectos atropínicos, como enrojecimiento, xerostomía, anhidrosis, estreñimiento y retención urinaria.

Las arritmias cardíacas son comunes; habitualmente se producen extrasístoles auriculares o ventriculares, pero también puede producirse muerte súbita por fibrilación ventricular.

Interacciones

Dado que se unen mucho a proteínas plasmáticas, tienden a interactuar con fármacos competidores (por ejemplo, aspirina, fenitoína y fenotiazinas). Además, potencian mucho los efectos depresores del alcohol y otros sedantes. La Fluoxetina inhibe su metabolismo pudiendo llevar las concentraciones plasmáticas a niveles tóxicos (los antipsicóticos también son inhibidores del metabolismo hepático).

La asociación con IMAOs puede ser mortal, produciéndose hiperpirexia, convulsiones y coma. Debe dejarse pasar un lapso de al menos tres semanas libre

de droga para cambiar de una a otra. Por último tienen efecto sinérgico con anticolinérgicos antiparkinsonianos con los que producen hiperpirexia e íleo paralítico.

Inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina

Los Inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina (ISRS) fueron los primeros Antidepresivos en comercializarse y tener buena aceptación, gracias a que poseen menos efectos secundarios indeseables que los demás Antidepresivos que hasta ese momento existían. En la actualidad, son los Antidepresivos más prescritos. Se utilizan en gran variedad de trastornos psiquiátricos, además de la depresión, incluyendo trastornos de ansiedad, ataques de pánico y trastornos obsesivo-compulsivo.

Prototipos: Fluoxetina, Paroxetina, Fluvoxamina y Sertralina.

Mecanismo de acción

Como su nombre indica, bloquean selectivamente la recaptación de Serotonina, por lo que aumenta dicha amina en el espacio sináptico determinando una adaptación secundaria del terminal postsináptico y así producir el efecto antidepresivo.

Ventajas sobre los Tricíclicos

Al no tener la capacidad de bloquear otros receptores, no poseen efectos anticolinérgicos, no producen hipotensión ni aumento de peso, no tienen toxicidad cardíaca, y las sobredosis son menos peligrosas. Todo esto los transforma en los fármacos de primera línea para el tratamiento de los trastornos depresivos (sin embargo no son eficaces en la depresión severa).

Farmacocinética

Los ISRS se absorben bien por vía oral y tienen una vida media larga (50 horas). Sufren metabolismo hepático y son inhibidores del metabolismo de otras drogas como los Antidepresivos Tricíclicos por lo que no deben administrarse conjuntamente.

Efectos adversos

Los efectos secundarios más comunes son náuseas, anorexia, dispepsia, insomnio y cefaleas. Por otra parte, pueden producir erupciones cutáneas, disfunción sexual, temblor y mareos, o bien otros efectos menos frecuentes como hiponatremia (por síndrome

de secreción inadecuada de ADH) o sudoración excesiva. Se ha observado aumento de la agresividad y alteraciones de la conducta en niños, lo que afecta su desempeño en la escuela.

Interacciones

En combinación con IMAOs, Tricíclicos, Litio o Triptófano pueden producir el llamado Síndrome de Serotonina que cursa con inquietud tipo acatisia, sacudidas musculares, hiperreflexia, sudoración, priaplismo, hipertermia, convulsiones y coma.

Inhibe la debrisoquina hidroxilasa, que metaboliza la fenitoína, warfarina, teofilina, carbamazepina, entre otras. Además inhibe el metabolismo de los Antidepressivos Tricíclicos.

Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO)

Los fármacos del tipo IMAO se encuentran entre los primeros que se introdujeron en la clínica como antidepresivos, pero fueron ampliamente reemplazados por los Tricíclicos y otros tipos de antidepresivos cuya eficacia clínica se consideró mejor y con menos efectos adversos.

La MAO se encuentra en casi todos los tejidos y se presenta en dos formas moleculares similares: MAO-A (tiene una preferencia de sustrato por la Serotonina, y es el objetivo principal de los IMAO) y la MAO-B (tiene preferencia por la feniletilamina). Ambas enzimas actúan sobre la noradrenalina y la dopamina. La selegilina inhibe selectivamente la MAO-B y se utiliza en el tratamiento del Parkinson. La moclobemida inhibe reversiblemente la MAO-A, mientras que la Tranilcipromina inhibe ambas isoformas de manera irreversible. En el interior de las terminaciones nerviosas, la MAO regula la concentración intraneuronal de noradrenalina o serotonina libre, mientras que en el hígado la MAO tiene una acción defensiva crucial contra las monoaminas absorbidas desde el intestino como la tiramina.

Mecanismo de acción

Estos fármacos inhiben a la MAO, algunos de modo irreversible como la tranilcipromina, y otros de modo reversible como la moclobemida. Esta inhibición produce un rápido y sostenido aumento en el contenido cerebral de serotonina, noradrenalina y dopamina, ésta última en menor proporción. En contraste con los Tricíclicos, los IMAO no aumentan la respuesta de los órganos periféricos, como corazón y vasos sanguíneos, a la estimulación simpática. El efecto principal sería el de aumentar la concentración citoplásmica

de monoaminas en las terminales nerviosas, sin afectar demasiado las reservas vesiculares. Este aumento en la concentración citoplásmica aumentaría la velocidad de pérdida espontánea de monoaminas, y también la liberación mediante la acción indirecta de aminas simpatomiméticas, como la anfetamina y la tiramina.

Efectos farmacológicos

Cuando se administran en un sujeto normal producen estimulación tipo anfetamina con síntomas como euforia en los primeros días de tratamiento, mientras que con el paso del tiempo aparece agitación, hostilidad, agresividad e insomnio.

En pacientes deprimidos aparece una mejoría en el estado de ánimo; se vuelven menos irritables y aumentan gradualmente la actividad. Estos efectos aparecen, al igual que con los tricíclicos, dos o tres semanas luego del inicio del tratamiento, lo que implica una adaptación secundaria del sistema nervioso al efecto de la droga.

Farmacocinética

Los IMAO se absorben con facilidad cuando se administran por vía oral. Estos fármacos producen inhibición máxima de la MAO en plazo de cinco a diez días. Se tiene poca información acerca de su farmacocinética. Se cree que son acetilados ya que están emparentados con la hidralazina, la cual sigue dicha vía metabólica.

Efectos adversos

La hipotensión grave es un efecto secundario común, esto se debería a que las aminas como la dopamina o la octopamina son capaces de acumularse en las terminaciones nerviosas simpáticas periféricas y desplazar a la noradrenalina de las vesículas de almacenamiento, reduciendo así la liberación de noradrenalina asociada con la actividad simpática.

La estimulación central excesiva, puede producir temblores, insomnio, conducta hipomaniaca, agitación, alucinaciones, confusión y convulsiones.

El aumento de peso, puede ser tan importante como para requerir la interrupción del tratamiento.

Los efectos secundarios atropínicos (sequedad bucal, visión borrosa, retención urinaria, etc.) son frecuentes, aunque menos problemáticos que con los Tricíclicos.

Intoxicación aguda

Causa en cuestión de horas, estimulación central excesiva y grave, con síntomas como agitación, hiperreflexia, alucinaciones, delirio, hiperpirexia y

convulsiones, a lo que se suma frecuentemente hipertensión arterial.

Interacciones

La interacción con otros fármacos y con los alimentos es el problema más grave de los IMAO, y es el factor principal de la disminución de su uso clínico. Con los nuevos IMAO como la moclobemida (que son inhibidores reversibles), estas interacciones son menores.

La *reacción al queso* es una consecuencia directa que se produce cuando se ingieren las aminas inocuas formadas durante la fermentación. La tiramina es metabolizada habitualmente por la MAO en la pared intestinal y en el hígado, por lo que tan sólo una pequeña cantidad de tiramina de la dieta alcanza la circulación sistémica. Como consecuencia, se produce un cuadro de hipertensión aguda que cursa con cefalea pulsátil grave y, ocasionalmente, incluso hemorragia intracraneal. Son muchos los alimentos que la contienen, por ejemplo, el vino añejo, el caviar, la levadura, los quesos secos, etc.

Otra interacción importante se produce con los tricíclicos, meperidina y pentazocina, con los que vemos convulsiones, hiperpirexia y coma. Con la fluoxetina y agonistas serotoninérgicos como la buspirona, se produce el síndrome de la serotonina. Además, vemos que prolonga e intensifica los efectos depresores centrales del alcohol, anestésicos generales, opioides y benzodiazepinas.

Antidepresivos Atípicos

El desarrollo de estos compuestos ha sido en gran parte empírico, lo que ha dado como resultado un grupo de medicamentos primarios de acción un poco heterogéneos. Tienen menos efectos adversos y menor toxicidad aguda que los tricíclicos, pero no han probado ser más eficaces.

Prototipos

- Estructuras no tricíclicas con efectos similares al bloqueo de la recaptación de noradrenalina de los antidepresivos tricíclicos como la Nomifensina y Maprotilina.
- Fármacos que no afectan la recaptación de aminas (se desconoce su efecto farmacológico) como la Mianserina, Trazadona y Bupropion.

Fármacos antimaníacos

Prototipo: Carbonato de Litio

El tratamiento con litio es útil en la manía, en la hipomanía, en la prevención de la recurrencia de la

enfermedad bipolar y como coadyuvante de los antidepresivos en la depresión grave o cuando ésta no responde bien al tratamiento.

En la manía aguda se administra al principio un antipsicótico o una benzodiazepina potente, para controlar la agitación aguda y luego el litio para estabilizar el ánimo por lo menos por doce meses. Puede continuarse con litio indefinidamente (el neuroléptico o la benzodiazepina se retiran una vez estabilizado el paciente).

Mecanismo de acción

El litio es un catión monovalente que puede imitar el papel del sodio en los tejidos excitables: es capaz de extenderse por los canales rápidos sensibles a voltaje causantes de la generación del potencial de acción. Sin embargo, no es un buen sustrato para la Na^+/K^+ -ATPasa y, por lo tanto, tiende a aumentar dentro de las células excitables, dando lugar a una pérdida parcial de potasio intracelular y a la despolarización de la célula. Administrado de forma aguda, el litio inhibe la secreción de noradrenalina, serotonina y dopamina en el SNC. También bloquea la hidrólisis de inositol, lo que impide la regeneración del fosfatidilinositol en la membrana. Esto produce la inhibición en la formación de IP_3 mediada por los receptores acoplados a proteínas G_q (M_1 , M_3 , α_1). Por último vemos la inhibición de la producción de AMPc inducida por hormonas (por ejemplo, la respuesta de las células tubulares renales a la ADH, y del tiroides a la TSH).

Farmacocinética

El Li^+ se absorbe con facilidad y casi por completo a partir del tubo digestivo. Aproximadamente la mitad de la dosis se excreta por riñón en doce horas; la otra mitad se excreta en una o dos semanas y representa al Li^+ que ingresó a las células. Tiene un volumen de distribución de 0,7 a 0,9 l/kg (similar al agua corporal total).

Pasa la barrera hematoencefálica lentamente y la concentración del ion en el LCR es de 40 a 50% de la concentración plasmática. El tiempo medio de eliminación en pacientes que lo han tomado por un año es de cincuenta y ocho horas.

Se excreta por riñón sin cambios y como es reabsorbido, el *clearance* del Li^+ es menor que el de la creatinina (aproximadamente 15-30 ml/min - 20% del Cl de creatinina).

Su índice terapéutico es muy bajo (de dos o tres) por lo que deben medirse las concentraciones plasmáticas para facilitar el empleo seguro del fármaco. Se administra en dosis divididas (tres tomas diarias

de 300 a 600 g de carbonato de litio cada una) por que con una concentración plasmática mínima de 1 mEq/l puede, al administrar una nueva dosis, llegar a concentraciones plasmáticas tóxicas.

Su rango terapéutico es de 0,75 a 1,25 mEq/l.

Los diuréticos que actúan más allá del túbulo proximal reducen la velocidad de excreción del litio aumentando así el riesgo de efectos tóxicos.

Efectos adversos

- Anorexia, náuseas, vómitos, diarreas y sed.
- Temblores, debilidad muscular, ataxia, movimientos coreicos (por interferencia en la transmisión neuromuscular)
- Efectos renales: poliuria (por inhibición de la ADH). Retención de sodio por aumento de aldosterona. Con el tratamiento prolongado puede ocurrir lesión tubular renal grave por lo que es necesaria la monitorización de la función renal en estos pacientes.
- Visión borrosa, mareos, vértigo, somnolencia, crisis epiléptiformes.
- Hipotensión y arritmias (por entrada a través del canal de Na^+ al corazón).
- Crecimiento del tiroides (puede asociarse a hipotiroidismo).
- Aumento de peso.
- En embarazadas: bocio neonatal, soplos cardíacos, depresión del SNC del recién nacido.

Intoxicación aguda

- Leve* (Cp entre 1,6 y 2 mEq/l): náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, arritmias, hipotensión, confusión, fatiga, letargia, temblor fino y poliuria (éstos últimos son índices tempranos de toxicidad).
- Severa* (Cp mayor de 2 mEq/l): vómitos, diarrea profusa, temblor burdo, convulsiones, arritmias ventriculares graves, coma y muerte.

Tratamiento: de sostén y diálisis.

Interacciones

Los diuréticos tiazídicos disminuyen la natriemia por lo que se disminuye, en consecuencia, la excreción de litio. Por otra parte, los DAINES aumentan la reabsorción renal del mismo por lo que aumenta su Cp. Por último los IECAS aumentan las Cp de litio.

Otros fármacos

La toxicidad del litio y la necesidad de monitorización regular han conducido a la búsqueda de alterna-

tivas para el tratamiento de los trastornos bipolares. Los fármacos que en la actualidad se encuentran en fase de investigación incluyen algunos antiepilépticos, especialmente carbamazepina y valproato.

Ansiolíticos e hipno-sedantes

Se los agrupa de este modo ya que los fármacos utilizados poseen actividad para ambos tipos de trastornos.

Recientemente se ha desarrollado un compuesto ansiolítico con pocas propiedades sedantes, la **buspirona**, y un compuesto hipnótico no ansiolítico, el **zolpidem**.

Antiguamente el etanol era utilizado por la comunidad como agente ansiolítico e hipnótico. Desde la década del 60 se introdujeron al mercado fármacos más seguros y específicos: las **benzodiazepinas**.

Ansiedad

Es un síntoma que se presenta con mucha frecuencia en personas de todos los niveles sociales, especialmente en mujeres de edad media, aunque también en el hombre, sobre todo en la actualidad, donde la presión laboral y social es cada vez mayor.

- Ansiedad normal:** es aquella que ocurre en personas sin enfermedades mentales, usualmente relacionada con algún evento estresante (ya sea un examen, un problema de pareja o laboral, etc.); es de corta duración, manifestándose por síntomas somáticos como contracturas musculares, cefalea, insomnio, malestar gastrointestinal (acidez, dispepsia, diarrea, dolor, etc.).
- Ansiedad patológica:** es de larga duración, no se relaciona con eventos estresantes, y es más frecuente en personas con enfermedades mentales. También se asocia a malestares somáticos.

Modelos de ansiedad

En animales

- Supresión de conductas:** al colocar una rata en un medio ambiente extraño ésta queda inmóvil, y permanece alerta (*ansiosa*). Al administrar ansiolíticos a este animal, aumenta su conducta exploratoria.
- Agresión:** si a una rata ubicada en una caja individual, se le coloca otra rata en la misma caja, ésta agrede a la extraña. Si administramos ansiolíticos se observa disminución de la agresividad.
- Conflicto:** siguiendo lo aprendido de Pavlov, si condicionamos a una rata a apretar una palanca para luego recibir alimento como recompensa, y tras su aprendizaje cada tanto hacemos sonar un

silbato que va seguido de un shock eléctrico, la rata al escuchar el silbato deja de apretar la palanca (*ansiedad*). Al administrar ansiolíticos, la rata continúa apretando la palanca, aunque recibe el shock eléctrico.

Insomnio

Es un síndrome caracterizado por dificultad en conciliar el sueño o en mantenerse dormido y también en no sentirse descansado a pesar de haber dormido lo suficiente. Se acompaña de una alteración del funcionamiento diurno, con disminución de la concentración, fatiga y mialgias.

- **Agente sedante:** es aquel que reduce la actividad, modera la excitación y tranquiliza a quien lo recibe.
- **Agente hipnótico:** es aquel que produce somnolencia y favorece la iniciación y mantenimiento del sueño, similar al natural.

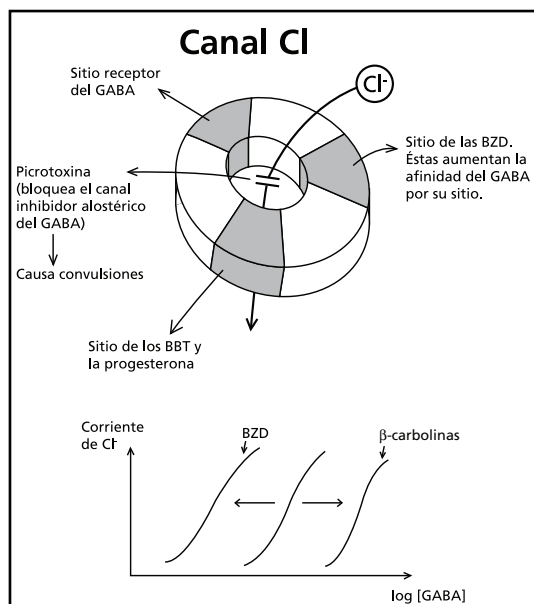


Figura 1: Canal y curva de corriente de cloro

El canal de cloro media el grueso de la transmisión inhibitoria rápida del SNC. El neurotransmisor endógeno actúa sobre el receptor de GABA. Posee además, un sitio de benzodiazepinas (BDZ). Estos fármacos se unen al complejo receptor-canal y modulan alostéricamente el sitio de unión del GABA, favoreciendo su interacción con el receptor, aumentando así la corriente hiperpolarizante de cloro, ya que aumenta la frecuencia de apertura del canal. En este lugar actúa como antagonista competitivo el flumazenil y como agonista parcial el bretazenil. Existe

además otro sitio donde se unen los barbitúricos y la progesterona, los que a diferencia de las benzodiazepinas aumentan el tiempo de apertura del canal de cloro, y a altas dosis producen apertura del mismo en ausencia de GABA. La picrotoxina es una sustancia capaz de bloquear al canal.

Benzodiazepinas

Son un grupo de fármacos que se utilizan para el tratamiento de la ansiedad, las convulsiones, como inductores del sueño (hipnóticos), como sedantes y como relajantes musculares.

Prototipo

- diazepam
- lorazepam
- alprazolam
- clonazepam
- midazolam

Mecanismo de acción

Las benzodiazepinas se caracterizan por actuar aumentando la afinidad del GABA (neurotransmisor inhibitorio) sobre el receptor (se comportan como agonistas plenos del receptor), produciendo apertura de canales de cloruros de la célula y negativizando el potencial de reposo. Permiten la mejor interacción del GABA sobre el receptor. Las diferentes benzodiazepinas poseen diferente afinidad por los receptores de GABA del SNC, ya que cada una posee diferentes potencias como ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivantes, etc.

Cinética

Se le puede administrar por varias vías:

Oral: la administración de diazepam por vía oral es muy eficaz, encontrándose concentraciones plasmáticas eficientes a los 30 minutos de su administración, en cambio, para el resto de las benzodiazepinas es variable.

Intramuscular: casi todas las benzodiazepinas se absorben bien luego de una inyección intramuscular, a excepción del lorazepam.

Sublingual: la administración de lorazepam por esta vía determina una rápida concentración plasmática del mismo, razón por la que es muy utilizado en cuerpos de guardia.

Endovenosa: es muy útil para tratar casos agudos, ya que su efecto se ve rápidamente, por ejemplo, el diazepam en estatus epilépticos y el midazolam en preanestesia; también se usa por esta vía el lorazepam.

Una vez en la sangre circulan unidos a proteínas plasmáticas en más de un 95%. Son fármacos muy liposolubles, por lo que llegan con facilidad al SNC donde ejercen su efecto, poseen gran distribución en la grasa corporal.

Se metabolizan a nivel hepático por oxidación (donde se generan metabolitos activos) y se conjugan luego con ácido glucuronido para ser excretados después por bilis y orina.

El diazepam por oxidación genera nordazepam y luego, por hidroxilación, genera oxazepam, ambos metabolitos activos, por esto la vida media prolongada del fármaco.

El lorazepam se podría usar en pacientes con patologías hepáticas ya que se elimina por glucoronidación (no pasa por oxidación, no genera metabolitos activos) ya que en los daños hepáticos primero se pierde la capacidad de oxidación pero no la de glucoronidación.

Vida media

- Diazepam y clonazepam tienen vida media larga de 36 y 30 hs. respectivamente.
- Alprazolam tiene vida media de 24 hs.
- Flunitrazepam y lorazepam 12 hs.
- El midazolam una vida media de 4 hs.

Efectos farmacológicos

- 1) Efectos sobre la ansiedad: son fármacos usados en los trastornos de ansiedad con muy buenos resultados, ya que disminuyen la agitación, excitación, agresividad, así como también los síntomas somáticos.
- 2) Efectos sedantes, inductores del sueño: la administración de benzodiazepinas produce una sensación de *despertar y buen dormir*. La conciliación del sueño es más rápida, disminuyendo el tiempo entre que el paciente se acuesta y concilia el sueño, disminuyen la fase REM (movimientos oculares rápidos) y la fase de ondas lentas. Aumentan el tiempo total del sueño en personas que duermen menos de 6 hs.
- 3) Efectos anticonvulsivantes: son fármacos utilizados para las convulsiones, ya que producen un estado de menor respuesta de la célula nerviosa. Por lo general se usa diazepam y clonazepam. El diazepam por vía endovenosa se usa para tratar el status epiléptico, y por vía rectal en las convulsiones febriles, mientras que el clonazepam sirve para el tratamiento de las mioclonías.
- 4) Efectos sobre el músculo y la coordinación: provocan disminución del tono muscular por acción central, provocando relajación muscular, muchos

trastornos de ansiedad se acompañan de contracciones musculares. Además, reducen la coordinación de los movimientos, causando ataxia y disminución del rendimiento motor (éste se afecta más que el cognitivo), favoreciendo las caídas en ancianos.

- 5) Efectos en la anestesia basal: el midazolam, entre otros, puede ser usado con este propósito.
- 6) Amnesia anterógrada: es la pérdida del recuerdo de lo ocurrido desde el momento de la administración de la benzodiazepina hasta la hipnosis.
- 7) Efectos cardiovasculares: provocan disminución de la presión arterial, pudiendo provocar taquicardia refleja, además causan vasodilatación coronaria.
- 8) Efectos sobre el aparato respiratorio: a bajas dosis no suelen causar ningún efecto, a dosis altas se comportan como depresores respiratorios. Hay que tener en cuenta la administración conjunta con otros depresores respiratorios, por ejemplo, opiodes, antidepresivos, alcohol, etc. Estas drogas se consideran muy seguras, ya que sólo muy altas dosis de BDZ producen depresión respiratoria, causal de la muerte. Esto se debe a que el canal de cloro sólo es abierto bajo la presencia de GABA, a diferencia de lo que ocurre con los barbitúricos, que a altas dosis producen apertura del canal por sí solos.
- 9) Efectos en el aparato gastrointestinal: producen estreñimiento y en ocasiones diarreas. Aunque en general mejoran diversos trastornos relacionados con el estrés, como la hipersecreción ácida, estreñimiento y diarrea, dolor abdominal, etc.

Efectos adversos

Recordar que son fármacos que enlentecen las funciones nerviosas, por lo que muchos de sus efectos adversos son extensión de sus acciones farmacológicas, así pueden causar somnolencia, ataxia, aumento en el número de caídas, aturdimiento, confusión, sedación, amnesia anterógrada, debilidad de los músculos.

Otros efectos son: alteraciones hepáticas, erupciones cutáneas, irregularidades menstruales, náuseas, vómitos, diarreas, cefaleas, vértigos, hipotensión.

El uso en mujeres embarazadas no es recomendado ya que atraviesan la placenta y pueden causar efectos teratogénicos, además causan depresión respiratoria en fetos, requiriendo asistencia respiratoria en el momento del parto.

Estos fármacos causan también dependencia física y generan tolerancia.

Tolerancia y dependencia: esto quiere decir que se necesitan mayores dosis para causar el mismo efecto, y al discontinuar la administración se exacer-

ban los síntomas previos, produciendo insomnio, irritabilidad, contracturas musculares, agresividad, etc. Por lo que no está indicado realizar tratamientos de más de dos a cuatro semanas de duración con este tipo de fármacos.

Intoxicación por benzodiazepinas

La intoxicación es frecuente de observar en las salas de emergencias de los hospitales, a veces por error (niños que se toman las pastillas de un familiar) y otras autoprovocadas. La ingestión de estos fármacos no suele ser grave; esto cambia significativamente si se ingieren conjuntamente otros depresores respiratorios, por ejemplo, alcohol, opioides, antidepresivos, etc.

Por lo general, lo primero que causan es sueño profundo, hipotensión, ataxia, aturdimiento, confusión, luego se puede agregar depresión respiratoria e hipotensión.

Existe un antídoto para estas drogas que es el **flumazenil** (no siempre provisto por los hospitales de nuestro país), éste actúa como antagonista competitivo de las BZD. Tiene una vida media corta que, frente a la vida media larga del resto de las BZD, lo debemos administrar cada 30 minutos. Como efecto adverso puede causar convulsiones.

La realización de diálisis es dificultosa por la gran unión que tienen a las proteínas plasmáticas.

Aplicaciones terapéuticas

- Ansiolíticos.
- Anticonvulsivantes.
- Hipnóticos.
- PRE anestésico, anestesia basal.
- Relajante muscular.
- Síndromes de abstinencias (en éstos es mejor usar el diazepam, ya que genera metabolitos activos que alargan su vida media y disminuyen los síntomas del paciente).
- Para procedimientos invasivos desagradables (por la amnesia anterógrada y sedación) para facilitar su realización.

Benzodiazepinas útiles en la ansiedad

Algunas BZD poseen mayor efecto ansiolítico, como el alprazolam, el lorazepam y el clonazepam.

Benzodiazepinas útiles en el insomnio

Se utiliza las BZD que posean metabolitos activos, así la duración de su efecto es mayor, aunque esto a veces es perjudicial, ya que puede generar efectos residuales diurnos que alteran la vida cotidiana.

Entre los más usados tenemos el flurazepam, el flunitrazepam (se lo ha utilizado para violar mujeres, administrado junto con bebidas alcohólicas ya que produce desinhibición sexual).

Buspirona

Es un fármaco ansiolítico puro. Es estructuralmente diferente a las benzodiazepinas, y no posee propiedades anticonvulsivantes, hipnóticas, sedantes o relajantes musculares. **No genera dependencia.**

Mecanismo de acción

Produce un agonismo parcial de los receptores 5HT_{1A}, los que están ubicados presinápticamente en las neuronas serotoninérgicas del rafe dorsal y postsinápticamente en áreas corticales e hipocampo.

Efectos terapéuticos

El efecto ansiolítico se observa a la semana de tratamiento, y su efecto máximo, a partir del mes de tratamiento.

No posee tolerancia cruzada con las benzodiazepinas, por lo que cuando se desea cambiar el tratamiento de benzodiazepinas a buspirona, se debe disminuir progresivamente la dosis de BZD, para evitar el síndrome de supresión.

No interacciona peligrosamente con los depresores del SNC (etanol, BBT, opioides, etc.) como lo hacen las benzodiazepinas, lo que la hace más segura aún.

Zolpidem y Zopiclona

Son imidazolpiridinas, que no están relacionadas químicamente con las benzodiazepinas. Son hipnóticos puros. Su mecanismo de acción es la estimulación del receptor de benzodiazepinas-1, y no posee propiedades ansiolíticas, relajantes musculares o anticonvulsivantes.

Reducen la latencia del sueño, incrementan el tiempo total y la calidad del mismo. No alteran las fases del sueño a diferencia de las BZD.

No generan tolerancia ni dependencia, y no se produce insomnio de rebote al suspender el fármaco.

Como efectos adversos encontramos somnolencia, amnesia, cefalea y malestar gastrointestinal.

Opioides

Los opiáceos son fármacos derivados del opio; en este grupo se encuentran la morfina, codeína y gran variedad de congéneres semisintéticos. El término opioide

es más amplio, pues se aplica a todas las sustancias, naturales o sintéticas, que producen efectos del tipo de la morfina, y que son bloqueadas por la naloxona (un antagonista no selectivo de los receptores de opioides).

El opio es un extracto del jugo de la amapola *Papaver Somniferum*, que fue usado por miles de años para producir euforia, analgesia, sueño y como anti-diarreico. Su adicción adquirió cierto prestigio social en la Europa de los siglos XVII y XVIII, pero al aparecer a mediados del siglo XIX la jeringa y aguja epidérmica, la adicción a los opiáceos comenzó a ser más peligrosa, lo que terminó con la tolerancia social.

Dolor

Es una experiencia sensorial y emocional displacentera, resultante de la lesión tisular real o potencial. El dolor es una experiencia humana compleja y desagradable, en la que se pueden distinguir dos componentes: la nocicepción y la respuesta afectiva que la acompaña, llamada sufrimiento.

Dolor nociceptivo

Es el que se origina en los receptores somáticos o en los receptores viscerales del dolor. La nocicepción co-

mienza en los terminales receptores del dolor, donde se genera el impulso que viaja hacia el asta dorsal de la médula donde está la primera sinapsis, tanto con la neurona que da origen a los haces espinotalámicos como con interneuronas. Por el haz espinotalámico el impulso llega al tálamo, donde hace una sinapsis con la neurona que lleva el impulso a la corteza. Ramas colaterales de dicho haz hacen sinapsis con neuronas de la sustancia reticular, donde están los grupos neuronales encargados de la modulación central del dolor.

1. Generación del impulso

En condiciones normales, el dolor se asocia con una actividad eléctrica aumentada en las fibras aferentes primarias de pequeño diámetro, que nacen en receptores de los tejidos periféricos. Estos receptores se diferencian de otros, como los térmicos o mecánicos, porque se activan sólo por estímulos de intensidad nociva (suficiente como para producir algún grado de lesión hística). Existen dos tipos de fibras que conducen la sensación dolorosa: las fibras C no mielinizadas, que tienen una velocidad de conducción lenta (<1 m/seg) y conducen una sensación de dolor sordo, quemante, difícil de localizar; y las fibras A- δ mielinizadas, que conducen con más rapidez y se relacionan con el dolor agudo, cortante y localizado.

Grupo	Fármaco	Duración de la acción	Usos
Benzodiazepinas	Midazolam	Ultracorta (4 h)	Inductor anestésico, miorrelajante, hipnótico
	Lorazepam	Corta (12 h)	Ansiolítico, anticonvulsivante (<i>status</i> epiléptico)
	Flunitrazepam	Corta (12 h)	Hipnótico
	Alprazolam	Intermedia (24 h)	Ansiolítico, trastorno de pánico
	Clonazepam	Larga (30 h)	Ansiolítico, trastorno de pánico, anticonvulsivante
	Diazepam	Larga (36 h)	Ansiolítico, relejante muscular, anticonvulsivante VO (<i>status</i> epiléptico) o rectal (convulsiones febriles), crisis de histeria
	Flurazepam	Larga (74 h)	Hipnótico, ansiolítico
Azapironas	Buspirona	Corta (12 h)	Ansiolítico puro
Imidazolpiridinas	Zolpidem	Ultracorta (6 h)	Hipnótico puro
	Zolpiclona		

Tabla 1: Fármacos, duración de acción y usos

En muchas patologías, la lesión hística es la causa inmediata de dolor, y esto produce la liberación local de una variedad de productos químicos que se considera que actúan sobre las terminaciones nerviosas. Éstas pueden ser sustancias algésicas liberadas por los tejidos como bradiquinina, serotonina, histamina, acetilcolina, ATP, adenosina, glutamato, iones (K^+ , H^+), y otras sustancias como prostaglandinas, que disminuyen el umbral de los nociceptores al inhibir canales de potasio, lo que despolariza parcialmente la membrana y facilita la generación de impulsos por otros mediadores.

Por otra parte, los mismos receptores liberan sustancias algésicas como sustancia-P, somatostatina, colecistoquinina, etc. Además de estas sustancias algésicas, se liberan también otras anti-algésicas como los péptidos opioides.

De los mediadores liberados, los más potentes algésicos son la Bradicinina y la Serotonina.

2. Primera sinapsis (asta dorsal de la médula espinal)

En el asta dorsal de la médula, los impulsos de las fibras A- δ y C descargan neurotransmisores como Sustancia-P y Glutamato hacia los cuerpos celulares de las neuronas que dan origen al haz espinotalámico y a interneuronas moduladoras.

Modulación del dolor en el asta dorsal

Las células de la lámina II del asta dorsal (sustancia gelatinosa) son principalmente interneuronas inhibitorias cortas que regulan la transmisión en la primera sinapsis de la vía nociceptiva, entre las fi-

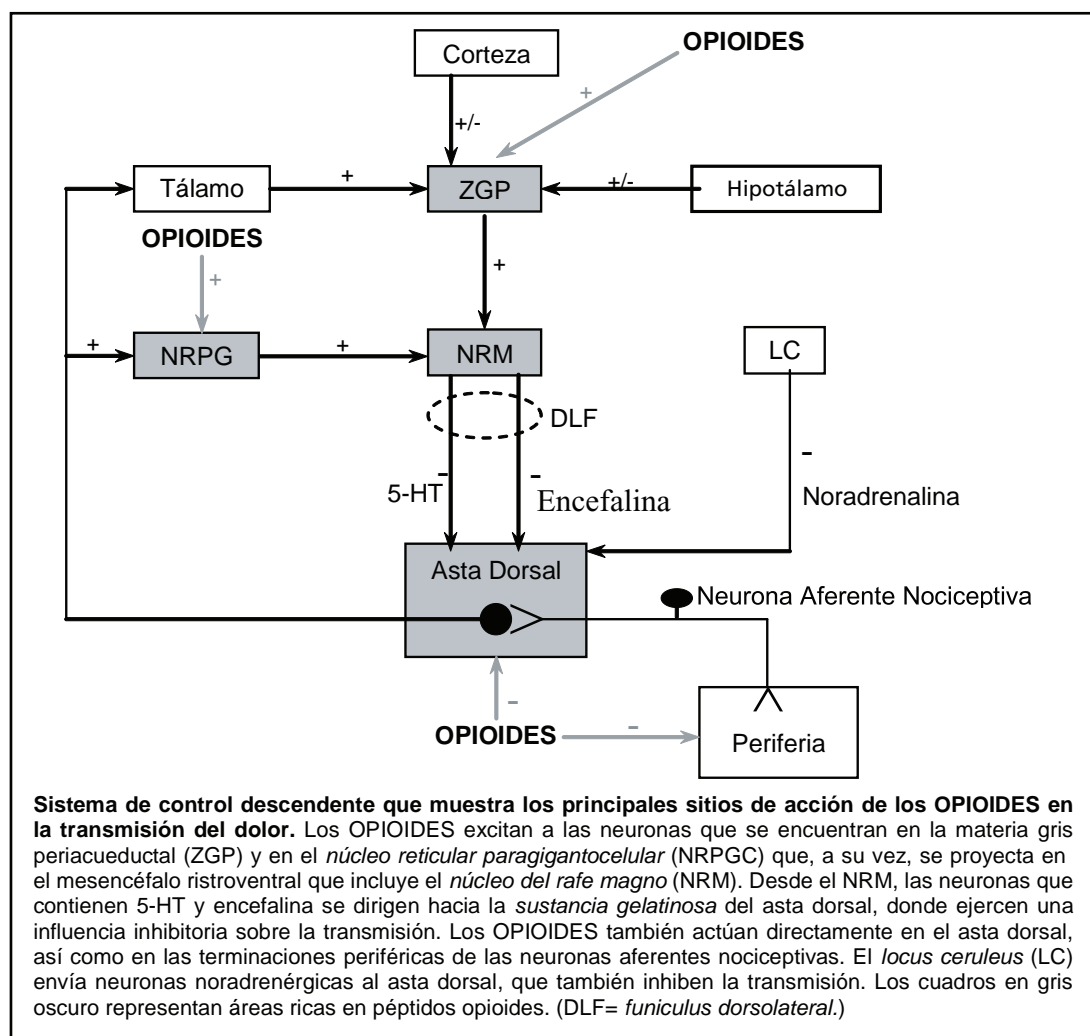


Figura 2: Sistema de control descendente que muestra los principales sitios de acción de los opioides en la transmisión del dolor

bras aferentes primarias y las neuronas de la vía espinotalámica. Estas células responden tanto a fibras aferentes, como a fibras descendentes (desde el *locus ceruleus* y el *rafe magnus*), liberando GABA o bien opioides endógenos que van a impactar tanto sobre receptores presinápticos como posinápticos.

Controles inhibitorios descendientes

Las vías descendentes constituyen uno de los mecanismos de regulación de puerta que controlan la transmisión del impulso en el asta dorsal. Una parte importante de este sistema descendente es la Sustancia Gris Periacueductal del mesencéfalo, la cual envía fibras a una zona mesencefálica cerca de la línea media conocida como Núcleo del Rafe Magnus, desde donde parten fibras serotoninérgicas que descienden por el cordón dorsolateral de la médula espinal para hacer sinapsis con interneuronas inhibitorias de la lámina II del asta dorsal. Tanto la Sustancia Gris Periacueductal como la Sustancia Gelatinosa son especialmente ricas en neuronas que contienen péptidos opioides.

También existe una vía noradrenérgica desde el Locus Ceruleus que tiene un efecto inhibitorio similar sobre la transmisión en el asta dorsal. (Figura 2)

Hiperalgnesia

En el estado de dolor agudo, la intensidad del dolor guarda relación con el estímulo nociceptivo. Cuando el dolor se hace crónico, la vía del dolor sufre alteraciones fisiológicas que provocan hiperalgnesia, alodinia o espasmos espontáneos de dolor sin necesidad de estímulo.

La hiperalgnesia tiene un valor adaptativo, produciendo en el individuo una hipersensibilidad en la zona de lesión tisular y en el tejido circundante, lo que altera su conducta, llevándolo a proteger la zona dañada.

En la hiperalgnesia existe una sensibilización de las terminales nociceptivas (mediada por las prostaglandinas, etc.); facilitación de la transmisión en el asta dorsal y tálamo; e inflamación neurogénica periférica, con liberación de sustancia-P.

Dolor neuropático

Una enfermedad neurológica que afecte la vía sensitiva puede producir dolor crónico intenso, no relacionado con ninguna lesión hística periférica. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de este tipo de dolor se conocen poco, pero se cree que la actividad espontánea en las neuronas sensitivas lesionadas puede ser el factor desencadenante.

El dolor neuropático puede ser de origen periférico (lesión de nervios) o central (lesión en médula,

tálamo, tallo cerebral) y puede estar producido por accidentes vasculares isquémicos, esclerosis múltiple, neuropatía diabética, herpes Zoster, tabes dorsal, etc.

Péptidos opioides

En 1975, Hughes y Kosterlitz aislaron dos penta-péptidos del cerebro, que compiten notablemente con los fármacos similares a la morfina por unirse a los receptores cerebrales y tienen acciones farmacológicas que recuerdan a las de la propia morfina.

Los péptidos opioides, definidos como péptidos con efectos farmacológicos similares a los opiáceos, se codifican en tres genes distintos cuyos productos son, respectivamente: preproopiomelanocortina (POMC), preproencefalina A y preproencefalina B. Los mediadores más conocidos son Beta-endorfina, met-enkefalina, leu-enkefalina y dinorfina. Estas sustancias se encuentran ampliamente distribuidas por el sistema nervioso, ya sea en el cerebro, médula espinal, etc. Además podemos encontrar péptidos opioides en células no neuronales, incluyendo las glándulas endocrinas y exocrinas, células del sistema inmune, así como en áreas del cerebro diferentes a las que están implicadas en la nocicepción, lo que explicaría en parte la gran variedad de propiedades farmacológicas que poseen los opioides.

Receptores de opioides

Existen tres tipos de receptores para opioides, denominados Mu, Delta y Kappa, los cuales median los principales efectos farmacológicos de los opiáceos, como se resumen en la Tabla 2.

	μ	δ	κ
Analgesia			
Supraespinal	+++	-	-
Espinal	++	++	+
Periférica	++	-	++
Depresión respiratoria	+++	++	-
Miosis	++	-	+
Motilidad GI reducida	++	++	+
Euforia	+++	-	-
Disforia	-	-	+++
Sedación	++	-	++
Dependencia física	+++	-	+

Tabla 2: Efectos funcionales asociados con los principales tipos de receptores opioides

Como se puede observar, los principales efectos farmacológicos de la morfina, incluyendo la analgesia, están mediados por el receptor *Mu*.

Agonistas y Antagonistas. Los opioides no solamente varían en la especificidad del receptor, sino también en su eficacia sobre los diferentes tipos de receptor. Por ello, algunos fármacos actúan como agonistas sobre un tipo de receptor y como antagonistas o agonistas parciales sobre otro. Pueden distinguirse tres categorías principales:

1. Agonistas puros: este grupo incluye la mayoría de los fármacos mórnicos típicos. Tienen una gran afinidad por los receptores *Mu* y poca para los *Kappa* y *Delta*. La Codeína, Metadona y Dextropropoxifeno son agonistas débiles ya que poseen menos efecto analgésico y menores efectos indeseados que la Morfina.

2. Agonistas parciales: la Nalorfina y Pentazocina son agonistas parciales de los receptores *Delta* y *Kappa*, pero son antagonistas de los receptores *Mu*, por lo que producen Disforia en lugar de Euforia.

3. Antagonistas: estos fármacos producen un efecto muy escaso cuando se administran solos, pero bloquean los efectos de los opioides. Los ejemplos más importantes son la Naloxona y Naltrexona.

Fármacos similares a la Morfina

Derivados sintéticos

Serie fenilpiperidina: **Fentanilo** y **Sufentanilo**, son derivados potentes y de acción corta que se usan por vía intravenosa para tratar el dolor intenso o como un adyuvante a la anestesia.

Serie metadona: **Metadona** y **Dextropropoxifeno**.

Serie benzomorfanó: **Pentazocina** y **Ciclazocina**.

Mecanismo de acción

Al unirse a su receptor generan una respuesta en la que se puede evidenciar una acción celular y una sobre la vía nociceptiva.

1. Acciones celulares: Los receptores de opioides pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G e inhiben la adenilciclase, reduciéndose así el contenido celular de AMPc. Además, producen la apertura de canales de K^+ e inhiben la apertura de canales de Ca^{+2} regulados por voltaje. Estos efectos de membrana reducen tanto la excitabilidad neuronal (ya que el aumento en la conductancia al K^+ hiperpolariza la membrana), como la liberación del neurotransmisor (por bloqueo de la entrada de Ca^{+2}).

2. Efectos sobre la vía nociceptiva: Al nivel espinal, la morfina inhibe la transmisión de los impulsos nociceptivos ascendentes. También existen pruebas de que los opiáceos inhiben la descarga de las termi-

naciones aferentes nociceptivas periféricas e inhiben las interneuronas inhibitorias al nivel del SNC, lo que aumentaría las descargas de la Sustancia Gris Periacueductal y del Núcleo del Rafe Magnus.

Efectos farmacológicos

La morfina es característica de muchos analgésicos opioides y se considera el compuesto de referencia. Los efectos más importantes de la morfina son en el SNC y el tracto gastrointestinal, aunque se han descrito numerosos efectos de menor importancia en muchos otros sistemas.

Cuando se administra morfina a un paciente con dolor, manifiesta que el dolor es menos intenso, que le causa menos malestar y que está somnoliento. Disminuye la ansiedad, mejora el estado de ánimo y causa relajación. En cambio, si administramos morfina a un voluntario sano vemos que produce disforia, dificultad para pensar y con bastante frecuencia, náuseas y vómitos.

Efectos en el SNC

Analgésia: la morfina es eficaz en la mayoría de los tipos de dolor agudo y crónico, sin embargo es menos útil en los síndromes de dolor neuropático. Además de reducir el componente nociceptivo, reduce el componente afectivo del dolor (esto refleja su acción supraespinal, probablemente sobre el sistema límbico).

Euforia: la morfina produce una potente sensación de satisfacción y bienestar. Si se administra por vía intravenosa, el resultado es un estremecimiento súbito semejante a un *orgasmo abdominal*.

Depresión respiratoria: con dosis analgésicas normales de morfina existe un leve aumento de la PCO_2 arterial. Este efecto se asocia con una disminución en la sensibilidad del centro respiratorio a la PCO_2 . Esta depresión no se encuentra acompañada de depresión de los centros medulares que controlan la función cardiovascular.

Antitusígeno: la supresión de la tos no se correlaciona con los efectos analgésicos ni con la depresión respiratoria; y su mecanismo en el receptor es incierto. Así la Codeína suprime la tos a dosis subanalgésicas.

Náuseas y Vómitos: ocurren en un 40% de los pacientes que reciben morfina. Este efecto se produce por una estimulación de la zona Quimiorreceptora Gattillo del bulbo raquídeo. Algunos pacientes vomitan cada vez que se la administra y otros nunca. Es más frecuente en ambulatorios, lo que indica que hay un componente vestibular.

Efecto Convulsivante: al inhibir interneuronas inhibitorias del hipocampo, produce un aumento de actividad en las neuronas piramidales, por lo que puede desencadenar crisis convulsivas.

Rigidez muscular: este efecto se observa en anestesia con la administración de fentanilo, pudiendo producirse el fenómeno conocido como *tórax leñoso*, que provoca dificultades respiratorias.

Miosis: la constricción pupilar es un efecto central producido por la estimulación del núcleo oculomotor. Además, la morfina, aumenta el poder de acomodación y reduce la presión intraocular.

Tracto Gastrointestinal

La morfina aumenta el tono y reduce la motilidad en muchas partes del sistema digestivo, produciendo estreñimiento, o bien retrasando el vaciado gástrico (lo que puede demorar considerablemente la absorción de otros fármacos). Puede también aumentar la presión en el tracto biliar, desencadenando crisis de cólicos biliares.

Otros efectos

Los opioides liberan histamina de los mastocitos, lo que puede producir efectos locales como urticaria y prurito, o efectos sistémicos como broncoconstricción e hipotensión. También tienen un efecto tocolítico al producir espasmo uterino, y pueden causar retención urinaria por actuar sobre los uréteres y la vejiga.

Tolerancia-Dependencia

La tolerancia es la reducción de la respuesta a una droga después de administraciones repetidas que lleva a la necesidad de aumentar las dosis para lograr el mismo efecto; puede ser detectada a las 24 horas de comenzar la administración. En cambio, la dependencia es un fenómeno diferente, en el cual podemos diferenciar dos componentes separados, que son la dependencia física y la psicológica.

Tolerancia. Se produce tolerancia a la mayoría de los efectos farmacológicos de la morfina, incluyendo la analgesia, emesis, euforia y depresión respiratoria; pero afecta mucho menos al estreñimiento y a la miosis. Por ello los adictos pueden tomar hasta 50 veces la dosis analgésica normal de morfina con una depresión respiratoria relativamente pequeña, pero con un marcado estreñimiento y miosis.

Tolerancia tipo Morfina: aumenta la dosis efectiva 50 junto con la dosis letal 50.

Dependencia física. Se asocia con un Síndrome de Abstinencia fisiológico bien definido. La interrup-

ción brusca de la administración de morfina luego de un tratamiento crónico, produce un cuadro que se asemeja a una gripe severa con bostezos, midriasis, fiebre, lagrimeo, rinorrea, sudoración, náuseas, diarrea e insomnio. Los síntomas máximos aparecen a los dos días y desaparecen a los diez, período en el cual pueden desencadenarse crisis convulsivas.

El paciente se encuentra angustiado e inquieto, y tiene gran ansiedad por conseguir el fármaco. Se piensa que las vías noradrenérgicas que provienen del Locus Coeruleus también pueden desempeñar un papel importante, ya que se demostró que durante el tratamiento con opioides sus descargas disminuyen, mientras que en el Síndrome de abstinencia están aumentadas.

Tolerancia y dependencia

La tolerancia se desarrolla rápidamente, acompañada por un síndrome de abstinencia física.

El mecanismo de tolerancia puede incluir la regulación positiva adaptativa de la adenilato ciclasa. No tiene un origen farmacocinético, y la regulación negativa del receptor no es un factor principal.

La dependencia es producida por los agonistas del receptor μ ; el síndrome de abstinencia, por antagonistas del mismo.

La dependencia comprende dos componentes:

1. la dependencia física, asociada con el síndrome de abstinencia que dura varios días.
2. la dependencia psicológica, asociada a ansiedad y que dura varios meses o años. La dependencia psicológica raramente ocurre en pacientes que reciben opioides como analgésicos.

Pueden usarse agonistas débiles del receptor μ de acción prolongada, como la metadona, para controlar los síntomas de abstinencia.

Ciertos analgésicos opioides, como la codeína, la pentazocina y la buprenorfina, producen con mucha menor frecuencia dependencia física o psicológica.

Farmacocinética

- **Absorción:** se absorbe con lentitud y de manera irregular, lo que impide que se pueda administrar por vía oral en el dolor crónico. Durante las crisis de dolor agudo se la administra intramuscular o intravenosa.
- **Vida Media:** es de entre 3 y 6 horas para la mayoría de los análogos, exceptuando la Metadona cuya vida media es de 24 horas.
- **Metabolismo:** la morfina se metaboliza por conjugación con ácido glucurónico a morfina-3-glucurónico y morfina-6-glucurónico. Los neonatos no tienen desarrollado el sistema de conjugación, por

lo que no deben utilizarse como analgésicos durante el parto (la Meperidina al no ser metabolizada por conjugación es de elección para el parto).

- Excreción: los derivados conjugados se excretan por orina y por bilis (en menor proporción) por lo que vemos circulación enterohepática.

Efectos adversos

La morfina y opioides relacionados producen un espectro amplio de efectos adversos, entre ellos depresión respiratoria, náusea, vómito, sedación, disforia, prurito, estreñimiento, aumento de la presión del tracto biliar, retención urinaria e hipotensión.

Los efectos depresores respiratorios de la morfina y su capacidad relacionada para elevar la presión intracraneal pueden intensificarse demasiado en caso de traumatismo craneoencefálico, por lo que debe considerarse el peligro de que depriman en exceso la respiración. Por otra parte, los pacientes que tienen reducción del volumen sanguíneo son mucho más susceptibles a los efectos hipotensores de estos fármacos.

Intoxicación Aguda: Los opioides pueden causar intoxicación aguda como consecuencia de sobredosificación clínica, sobredosificación accidental en adictos o en intentos de suicidio. El paciente que ha tomado una dosis excesiva de un opioide suele mostrarse estuporoso, con una frecuencia respiratoria baja (a veces sólo cuatro respiraciones por minuto); mientras decae la ventilación se produce un descenso progresivo de la presión arterial que puede terminar en shock y muerte; las pupilas están simétricas y puntiformes, la temperatura corporal está baja y la piel se vuelve fría y húmeda.

La tríada característica constituida por coma, miosis y depresión respiratoria sugiere con franqueza intoxicación por opioides.

Frente a un paciente que se encuentra en estas condiciones se debe establecer la permeabilidad respiratoria y ventilarlo. Luego se le administra Naloxona por vía intravenosa. Si no hay respuesta satisfactoria habrá que pensar que es otra la causa de depresión respiratoria y coma, o bien que existen otros depresores que se encuentran conjuntamente con los opioides.

Otros analgésicos opioides

Codeína

Se absorbe de manera más constante por vía oral, pero tiene solo un 20% de la potencia analgésica de la morfina, por lo tanto se utiliza principalmente como analgésico oral para algún tipo de dolor leve. A diferencia de la morfina, no tiene un efecto euforizante marcado, y raramente es adictiva. Además, tiene un efecto antitusivo a menores dosis que las analgésicas por lo que se la utiliza con este fin; pero cabe recordar que deseca las secreciones y deteriora la función mucociliar por lo que se trata de restringir su uso. Produce con frecuencia estreñimiento.

Meperidina (peteridina)

Es muy similar a la morfina en sus efectos farmacológicos, salvo que tiende a producir inquietud en lugar de sedación, y que tiene una acción antimuscarínica que puede producir sequedad bucal y visión borrosa. Tiene una vida media más corta y se metaboliza por desmetilación, lo que la hace de elección en el parto, sin embargo uno de sus metabolitos, la Normeperidina, tiene un efecto convulsivante y alucinógeno. Se han comunicado reacciones adversas graves que consisten en excitabilidad, hipertermia y convulsiones, cuando se la administra junto a IMAOs.

Metadona

Es un analgésico potente, similar a la morfina; la diferencia principal es que la duración de su acción es considerablemente más larga (semivida plasmática >24 horas) y se considera que tiene menor efecto sedante. Es bien absorbida por vía oral y produce mayor depresión respiratoria.

La mayor duración de sus efectos y su efectividad oral hacen que se utilice para el tratamiento del síndrome de abstinencia a la morfina y para mantener adictos libres del riesgo de autoinyección (Clínicas de Metadona).

	Norma general	Excepciones
Crisis única	no tratar	Síndrome diagnosticado por EEG o lesión orgánica cerebral
Crisis repetida	tratar	Factores desencadenantes como alcohol, privación de sueño, epilepsia benigna de la infancia

Tabla 3: Indicaciones de tratamiento en las crisis epilépticas

Dextropoxifeno

Es similar a la Codeína pero su potencia es menor. Solamente se puede administrar por vía oral porque es muy irritante, y se lo usa en combinación con paracetamol o aspirina para el dolor leve a moderado.

Nalbufina - Pentazocina

Es un opioide con acciones mixtas agonistas-antagonistas (es un agonista *Kappa* pero un antagonista *Mu*). A dosis bajas, su potencia y sus efectos son similares a la morfina, pero el aumento de la dosis no conlleva una gran depresión respiratoria, tampoco produce dependencia y su toxicidad aguda es mucho menor que la de la morfina.

En sujetos dependientes a la morfina, la administración de Nalbufina puede desencadenar un Síndrome de Abstinencia por su efecto antagonista *Mu*.

Antagonistas opioides

La **Naloxona** fue el primer antagonista opioide puro, con afinidad para los tres receptores de opioides. Bloquea la acción de los opiáceos administrados (provoca Síndrome de Supresión en adictos) y también la de los péptidos endógenos (causa hiperalgesia cuando hay inflamación), esto se produce ya que es un antagonista competitivo.

Administrada a un individuo sano no se observan efectos; sin embargo, en un intoxicado agudo con morfina desaparece la sedación, aumenta la frecuencia respiratoria y si la presión arterial estaba baja vuelve a lo normal.

La duración de su acción antagonista es de unas 4 horas por lo que se requieren varias dosis para tratar la intoxicación por morfina. Se utiliza solamente por vía intravenosa ya que sufre un gran metabolismo en el primer paso por el hígado.

Fármacos antipsicóticos

Las psicosis están entre los trastornos psiquiátricos más graves, y en ellas no sólo aparece alteración notable de la conducta, sino incapacidad grave para pensar de manera coherente, comprender la realidad o lograr introspección en presencia de estas anomalías. En general, las psicosis se caracterizan por ideas falsas (delirios) y sensaciones anormales (alucinaciones).

Aún no ha podido identificarse la base etiológica de otros trastornos psicóticos, aunque pruebas recientes indican que la esquizofrenia es producida por anomalías del desarrollo que afectan el lóbulo temporal medial (circunvolución parahipocámpica, hipocampo y amígdala) y la corteza de los lóbulos

temporal y frontal. Se han propuesto factores causales genéticos así como también factores ambientales, trastornos intrauterinos y obstétricos. Los síndromes más representativos en esta categoría son: esquizofrenia, psicosis breves y trastornos delirantes.

Las enfermedades psicóticas se caracterizan por trastornos de los procesos del pensamiento, con conducta desorganizada e irracional y grados variables de trastorno del estado de ánimo, que pueden oscilar entre la agitación excitada y el aislamiento emocional grave.

Los antipsicóticos ejercen efectos útiles en muchos tipos de enfermedades psicóticas, pero *no son* selectivos de la esquizofrenia. Por ejemplo, tienen acciones beneficiosas en el delirio posquirúrgico e intoxicación con amfetaminas, paranoia, manía y depresión psicótica. Sin embargo, no son apropiados para el empleo sistemático en la mayor parte de los trastornos de la ansiedad.

Entre los trastornos psiquiátricos menos penetrantes se destacan las neurosis y los trastornos relacionados con la ansiedad. A diferencia con las psicosis, en estos trastornos el paciente conserva la capacidad para comprender la realidad. Las neurosis pueden ser agudas y transitorias o, con mayor frecuencia, persistentes o recurrentes. Sus síntomas pueden incluir cambios en el estado de ánimo (ansiedad, pánico, disforia) o anomalías limitadas del pensamiento (obsesiones, miedos irracionales) o de la conducta (rituales o compulsiones, signos de conversión seudoneurológica o *histérica*).

Naturaleza de la esquizofrenia

La esquizofrenia afecta aproximadamente al 1% de la población. Suele desarrollarse en la adolescencia o durante la vida adulta joven; puede seguir un curso recidivante y remitente, o ser crónica y progresiva. Sus características principales son:

Síntomas positivos

- Delirios (a menudo de naturaleza paranoide).
- Alucinaciones: habitualmente en forma de voces y, con frecuencia con un mensaje exhortatorio.
- Trastorno del pensamiento: comprende series de pensamiento incontrolado y conclusiones irracionales asociados con la sensación de inserción o extracción de pensamientos por una intervención externa.
- Síntomas catatónicos: imitación de movimientos, posturas extravagantes, negativismo o pasividad, flexibilidad cética, etc.

Síntomas negativos

- Inhibición del contacto social.

- Apatía.
- *Aplanamiento afectivo (restricción en la experiencia y expresión de la emoción).*

Teorías de la esquizofrenia

Teoría Dopaminérgica. Los pacientes esquizofrénicos parecen haber perdido la capacidad de discriminar entre estímulos relevantes o irrelevantes. Esta facultad se pierde en animales de experimentación por la acción de la **anfetamina** (libera Dopamina y Noradrenalina). En los seres humanos produce un estado muy similar a un episodio esquizofrénico agudo, con conducta estereotipada similar a los comportamientos repetitivos de la esquizofrenia.

La **apomirfina** y la **bromocriptina** son agonistas de los receptores D_2 que producen efectos similares a los de la anfetamina en animales de experimentación y administrados a pacientes esquizofrénicos exacerbaban sus síntomas.

Los bloqueantes de los receptores D_2 y los fármacos que bloquean las reservas neuronales de dopamina (por ejemplo, **reserpina**) son eficaces para controlar los síntomas positivos de la esquizofrenia y en la prevención de los cambios del comportamiento inducidos por anfetamina. Existe además una gran correlación entre la potencia antipsicótica clínica y la actividad para bloquear los receptores D_2 ; ciertos estudios han demostrado que se obtiene eficacia clínica cuando el 80% de los receptores está ocupado por el fármaco antipsicótico.

Otras teorías. Varios transmisores, especialmente serotonina, noradrenalina y glutamato interactúan notablemente con las vías de la dopamina.

La idea de que en la esquizofrenia hay una disfunción de las vías serotoninérgicas se basa en el hecho de que la **dietilamida del ácido lisérgico (LSD)** produce síntomas similares a los de la esquizofrenia en humanos; por otra parte, muchos fármacos antipsicóticos, además de bloquear los receptores de dopamina, actúan como antagonistas del receptor $5-HT_2$ (por ejemplo, **clozapina** y **risperidona**).

Las drogas que bloquean el receptor NMDA del glutamato (por ejemplo, **ketamina**, **fenciclidina**, etc.) producen síntomas similares a la esquizofrenia en humanos, lo que sugiere que los pacientes esquizofrénicos podrían tener también un déficit en la transmisión glutamatérgica.

Según este punto de vista, el glutamato y la dopamina ejercen efectos excitadores e inhibidores, respectivamente, sobre las neuronas GABAérgicas estriadas que se proyectan al tálamo y constituyen una *puerta* sensorial. Por lo que una escasa cantidad de glutamato, o un exceso de dopamina, inutiliza la

puerta y permite que la entrada sensorial desinhibida alcance la corteza.

Clasificación de los antipsicóticos

No hay un fundamento farmacológico claro para establecer una clasificación, por lo que los dividiremos según su mayor o menor tendencia para producir efectos extrapiramidales en *Típicos* o *Atípicos*.

- **Típicos** (*antagonistas D_2 netos*):
 - a) Fenotiazinas: la **clorpromazina** fue el primer antipsicótico utilizado en terapéutica; es muy sedante (gran antagonismo H_1). Es útil en la intoxicación con anfetamina porque inhibe tanto la psicosis como los síntomas cardiovasculares. También lo podemos utilizar para evitar los vómitos en la terapia con Opioides. La **tioridazina** provoca menos efectos extrapiramidales (por su gran actividad antimuscarínica) y no causa ictericia.
 - b) Butirofenonas: el **haloperidol** puede ser usado por vía oral o en inyección intramuscular para episodios agudos. Es más potente que la clorpromazina y posee menos efectos hipotensores y sedativos, pero da más síntomas Parkinsonianos.
- **Atípicos** (*potentes antagonistas del receptor $5HT_2$ y en general también de los D_2*).
 - a) Fármacos con pocos efectos adversos graves como la **olanzapina** (útil en síntomas negativos); **risperidona** y **quetiapina** (no es efectiva en síntomas negativos).
 - b) Fármacos con efectos adversos graves como la **clozapina**, la cual tiene una mayor eficacia en los síntomas negativos, no produce disquinesia tardía y no eleva la prolactina sérica. Este fármaco actúa selectivamente sobre la vía dopaminérgica mesolímbica-mesocortical.

Mecanismo de acción

Bloquean los receptores D_2 en el SNC. La acción primaria se produce sobre el sistema límbico.

Los antipsicóticos *Típicos* bloquean con mayor afinidad los receptores D_2 , mientras que la **Clozapina** bloquea tanto los D_1 como los D_2 y los $5-HT_2$.

Al comienzo del tratamiento hay un aumento de la producción de dopamina en las terminales nerviosas dopaminérgicas y en la actividad de las neuronas que se encuentran en la sustancia nigra (origen de la vía nigro-estriatal) y del área tegmental ventral (origen de la vía mesolímbica-mesocortical).

Luego de tres semanas de tratamiento la actividad neuronal rechina tanto en la Sustancia Nigra como en el Área Tegmental Ventral. Además, vemos un aumento de los receptores dopaminérgicos en el

cuerpo estriado en pacientes que han recibido un tratamiento prolongado con antipsicóticos (aparecen los extrapiramidalismos tardíos).

Efectos farmacológicos

- a) *Efecto tranquilizante inmediato*: disminuye la agitación y la excitación en el paciente psicótico.
- b) *Efecto sedante*: se produce por el bloqueo de los receptores H_1 y se desarrolla tolerancia con el uso continuado.
- c) *Efecto antipsicótico*: aparece a las 2-3 semanas y es máximo a los 6 meses. Mejoran tanto los síntomas positivos como los negativos.
- d) *Efecto profiláctico*: de las recurrencias.
- e) *Efecto antiemético*: actúan al nivel de la zona quimiorreceptora gatillo. Las butirofenonas como el haloperidol y el droperidol (que se utiliza junto al fentanilo en la *neuroleptoanestesia*) pueden ser usados para bloquear los vómitos producidos por los opioides.
- f) *Síndrome neuroléptico*: Cuando administramos clorpromazina o haloperidol a un individuo se produce este cuadro que se caracteriza por:
 - Indiferencia
 - Falta de iniciativa
 - Lentitud y quietud
 - Abolición de los reflejos condicionados
 - Buena función intelectual excepto la vigilancia

Efectos adversos

Los antipsicóticos tienen un índice terapéutico muy alto por lo que son agentes muy seguros. Los efectos adversos suelen ser extensiones de las muchas acciones farmacológicas de estos fármacos. Las más importantes son las que ocurren en el SNC, aparato cardiovascular, SNA y funciones endócrinas.

Las dosis terapéuticas de fenotiazinas pueden producir desmayo, palpitaciones y efectos anticolinérgicos, como congestión nasal, boca seca, visión borrosa, estreñimiento y, en varones con prostatismo, retención urinaria. El efecto adverso cardiovascular que produce más problemas es la hipotensión ortostática, que puede culminar en síncope.

Efectos neurológicos adversos. Se producen diversos síndromes neurológicos, que abarcan en particular al sistema motor extrapiramidal. Estas reacciones son particularmente relevantes durante el tratamiento con los agentes de alta potencia (flufenazina y haloperidol); mientras que con los fármacos atípicos como la **clozapina**, **tioridazina** o **risperidona** en dosis bajas, ocurren con menor frecuencia.

Son cinco los síndromes neurológicos característicos de éstos fármacos:

- 1) *Reacciones distónicas agudas*: ocurren al comienzo del tratamiento y se caracterizan por presentar movimientos musculares similares a una convulsión; reaccionan de modo impresionante a la administración parenteral de fármacos anticolinérgicos antiparkinsonianos.
- 2) *Acatisia*: son sensaciones subjetivas intensas de tensión o malestar, que suelen irradiarse a las piernas, lo mismo que la necesidad insuperable de estar en movimiento constante, más que de seguir cualquier patrón específico de movimientos.
- 3) *Síndrome Parkinsoniano*: se desarrolla de manera gradual y puede ser indistinguible del parkinsonismo idiopático.
- 4) *Discinesia tardía*: de aparición tardía, como su nombre lo indica, se caracteriza por movimientos estereotipados, repetitivos, indolores, involuntarios y coreiformes rápidos (a manera de *tics*) de cara, párpados, boca, lengua, extremidades o tronco. Todos estos movimientos desaparecen durante el sueño (como los extrapiramidalismos).
- 5) *Síndrome neuroléptico maligno*: Es similar a la hipertermia maligna, presentando rigidez muscular y aumento de la temperatura corporal. Es grave pero ocurre rara vez; un 10 a 20% de los pacientes que lo presentan terminan en insuficiencia renal o cardiovascular.

Discrasias sanguíneas. En ocasiones, se presentan leucocitosis leve, leucopenia y eosinofilia con la administración de las medicaciones antipsicóticas, en particular con la **clozapina** (ésta puede producir agranulocitosis en el 1 a 2% de pacientes, por lo que se deben hacer controles hematológicos periódicos).

Reacciones cutáneas. Pueden producir urticaria, fotosensibilidad y pigmentación anormal de la piel. Se ven con más frecuencia con el uso de la **clorpromazina**.

Otros efectos adversos. El bloqueo de los receptores D_2 al nivel de las células hipofisarias provoca un aumento de prolactina, con hinchazón de las mamas, dolor y producción de leche. Además puede causar amenorrea e impotencia. La **clorpromazina**, al bloquear los receptores H_1 centrales, produce sedación, efecto que no ocurre con el uso de **haloperidol**.

Por otra parte, el bloqueo de los receptores α produce hipotensión ortostática; mientras que el bloqueo de los receptores muscarínicos produce efectos antimuscarínicos (este efecto es más marcado con la **tioridazina** y la **clozapina**).

La clorpromazina produce además ictericia obstructiva que se resuelve al retirar el fármaco.

Epilepsia

Las epilepsias se encuentran entre las principales enfermedades neurológicas crónicas. Todo médico general debe conocer las bases fundamentales para el cuidado de sus propios enfermos epilépticos.

Crisis epiléptica

Es el resultado de una descarga brusca, anormal (hipersincrónica) y exagerada (aumento de intensidad) de un grupo de células cerebrales. Es de por sí un síntoma que puede transformarse en un síndrome cuando aparece la repetición de las crisis en el tiempo.

El diagnóstico se realiza por medio una buena anamnesis del paciente y el electroencefalograma (EEG).

La clasificación más útil actualmente es la clínica que agrupa las crisis de la siguiente manera:

Crisis parciales (focal o localizada)

1) **Simple** (sin pérdida de conciencia)

- Motoras
- Sensitivas
- Autonómicas
- Mixtas

2) **Complejas** (con pérdida de conciencia)

- Cognitivas
- Afectivas
- Mixtas

3) **Secundariamente generalizadas**

Crisis generalizadas

- **Ausencias** (*Petit mal*)
- **Mioclónicas**
- **Clónicas**
- **Tónicas**
- **Atónicas**
- **Mixtas** (por ejemplo, tónico-clónicas) (**Grand mal**)

Factores precipitantes de las crisis epilépticas

1. Sueño, privación del sueño
2. Ciclo menstrual
3. Tóxicos (alcohol, cocaína, marihuana)
4. Fiebre, hipoglucemia, estrés
5. Fármacos que disminuyen el umbral convulsivo como antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, teofilina
6. Estimulación luminosa, ruidos o sobresaltos, lectura, música, juegos de concentración mental

Tratamiento

Los pilares en el tratamiento de la epilepsia son las drogas *anti epilépticas* y la *cirugía*; en ocasiones, la extirpación quirúrgica del área del cerebro que origina la crisis puede producir la remisión permanente y completa de éstas.

El tratamiento farmacológico de la epilepsia es puramente sintomático y no etiológico. Existen criterios para el *alta farmacológico* de límites imprecisos (2-4 años libres de crisis). En adolescentes y adultos que tienen un primer ataque convulsivo se aconseja una actitud expectante, pues con frecuencia se trata de ataques ocasionales que no vuelven a repetirse.

Es importante diagnosticar el tipo de epilepsia pues el tratamiento depende de ello. No todos los tipos de epilepsia responden al mismo medicamento e incluso existen anticonvulsivos eficaces en cierto tipo de crisis que agravan otras.

Un episodio convulsivo no hace el diagnóstico de epilepsia. Puede haber convulsiones como consecuencia de intoxicación medicamentosa, en los bebés por fiebre elevada, en sujetos dependientes a barbitúricos o alcohol por abstinencia, etc. La epilepsia es una afección crónica, lo que significa que se caracteriza por crisis repetidas y no por uno o dos episodios.

Se dispone actualmente de dos grupos de fármacos anti epilépticos, divididos en antiguos y nuevos. Los fármacos antiguos, de uso ordinario y con los que se trata a la mayoría de los pacientes, son la FENITOÍNA, CARBAMAZEPINA, VALPROATO, FENOBARBITAL, BENZODIACEPINAS y la ETOSUXIMIDA. Los nuevos y disponibles en el

Mecanismo de acción	Droga	Eficaz para
Bloqueador de canales de Na voltaje dependiente	Carbamazepina Oxcarbamazepina Fenitoína	Crisis parciales
Aumento del GABA	Vigabatrina Tiagabina Gabapentin	Crisis parciales
Mixto (Reduce liberación de Glutamato, bloqueo de los canales de Na y facilitación GABA)	Valproato Lamotrigina Topiramato Benzodiazepinas	Crisis generalizadas y ausencias
Bloqueador de canales T de calcio	Etosuximida	Ausencias

Tabla 4: Mecanismo de acción de fármacos antiepilépticos

mercado nacional e internacional son VIGABATRINA, LAMOTRIGINA, GABAPENTIN, TOPIRAMATO y la TIAGABINA. Hay que destacar que las Benzodiacepinas tienen propiedades anti epilépticas muy eficaces para el tratamiento agudo de las convulsiones por vía intravenosa, aunque de utilidad limitada para tratamientos crónicos por vía oral.

Fármaco	Efecto adverso frecuente
Valproato	Molestias gástricas, gastritis, temblor, aumento de peso, alopecia
Fenitoína	Ataxia, nistagmo, somnolencia, cefalea, anemia, hirsutismo, hipertrofia gingival
Carbamacepina	Diplopía, ataxia, sedación, hiponatremia, erupción cutánea
Fenobarbital	Sedación, fatiga, depresión, deterioro cognitivo, impotencia sexual
Etosuximida	Molestias gástricas, cefaleas, sedación
Clonazepan	Fatiga, sedación, ataxia, agresividad
Gabapentin	Somnolencia, fatiga, agresividad, ataxia
Lamotrigina	Temblor, ataxia, diplopía, erupción cutánea
Vigabatrina	Depresión, sedación, fatiga, molestias gástricas
Tiagabina	Confusión, anorexia, fatiga, sedación
Topiramato	Temblor, ataxia, cefalea, litiasis renal, molestias gástricas

Tabla 5: Efectos adversos de los antiepilépticos

La mayoría de los fármacos anti-epilépticos se puede administrar por vía oral, rectal o parenteral; en la práctica, la vía intravenosa se utiliza en situaciones de urgencia como es el estado de gran mal, mientras que la vía oral para tratamiento diario. La vía intramuscular no es adecuada por la absorción lenta y errática de estos fármacos. Una excepción a la regla es el uso de benzodiacepinas o valproato por vía intra rectal para tratar urgencias en niños y algunas veces también en adultos.

Fármacos antiepilépticos

Fenitoína (Difenilhidantoína)

Éste es uno de los agentes anticonvulsivos más utilizados que ayuda a controlar varios tipos de epilepsia sin causar depresión del SNC. Es eficaz contra las

crisis convulsivas generalizadas y las parciales, pero puede agravar las de ausencias y las crisis que se manifiestan como pérdida del tono postural (llamadas aquinéticas o atónicas) o por contracciones bruscas e involuntarias de alguna parte del cuerpo. La fenitoína se absorbe bien por vía oral; se une en parte a proteínas plasmáticas y se metaboliza en el hígado, donde puede provocar, después de la administración crónica, inducción enzimática.

Dado que la fenitoína se administra frecuentemente por largos períodos (hasta años), los efectos adversos son frecuentes. Entre ellos encontramos mareo, náusea, reacciones dérmicas, insomnio e irritación gástrica. En casos más serios se puede observar nistagmus (movimientos rítmicos, involuntarios de los ojos), incoordinación postural (ataxia) y visión doble (diplopia); también inflamación y crecimiento de las encías, hirsutismo (aumento del vello corporal y facial) y anemia. Todas estas reacciones adversas pueden disminuir o desaparecer cuando se reduce la dosis administrada.

Fenobarbital

Éste fue el primer anticonvulsivo eficaz introducido en la clínica. Dada su relativa baja toxicidad y su bajo precio es aún un fármaco ampliamente utilizado. Comparte las propiedades y efectos de todos los barbitúricos, sin embargo, los efectos anticonvulsivos del fenobarbital aparecen a dosis menores a las necesarias para producir hipnosis. Es un medicamento eficaz cuando se administra por vía oral o inyectable, y su vida media es de cerca de 100 horas. El efecto indeseable más frecuente es la sedación. Tienen que pasar varios días, en ocasiones semanas, para que el paciente se vaya acostumbrando a esta reacción, al cabo de ese tiempo la somnolencia va disminuyendo hasta un mínimo. Como ocurre con cualquier droga, se pueden presentar cuadros alérgicos como dermatitis, irritabilidad (particularmente en niños), alteraciones del hígado y del riñón, etcétera.

El fenobarbital se usa principalmente para tratar casos de epilepsias tonicoclónicas generalizadas (es decir, en las que se aprecia una fase de contracción sostenida de todos los músculos, seguida de una fase de contracciones alternadas de los músculos flexores y extensores) y algunas epilepsias parciales.

Primidona

Es una droga útil en todos los tipos de epilepsia excepto en las ausencias. Químicamente se parece al fenobarbital, con el cual comparte la mayor parte de sus propiedades puesto que se metaboliza en el hígado para dar lugar a aquél (además de a otro metabolito activo, la feniletilmalonamida). Por ello, los

efectos terapéuticos (y tóxicos) de la primidona se deben en realidad a su conversión en fenobarbital.

Carbamazepina

Es otro de los agentes primarios para el control de todo tipo de epilepsia, a excepción de las ausencias. También se utiliza en la neuralgia trigeminal, consistente en crisis de dolor intenso que afecta la mitad inferior de la cara. La carbamazepina se asemeja en sus acciones a la fenitoína, aunque tiene mayor índice terapéutico. Sus efectos colaterales o adversos son mareo, somnolencia, resequedad de la boca y visión borrosa. Todas estas reacciones pueden disminuir si se inicia el tratamiento con dosis bajas y luego se incrementan progresivamente; si persisten, se debe reducir la dosis o discontinuar la medicación, lo mismo cuando haya signos de intolerancia hepática, renal o alteraciones de las células de la sangre.

Etosuximida

Éste es un medicamento que se desarrolló específicamente para el tratamiento de epilepsias generalizadas de la variedad de ausencias. Se absorbe adecuadamente por vía oral y tiene una vida media de 40 a 60 horas. Los efectos colaterales incluyen molestias gastrointestinales, somnolencia, mareo y problemas de equilibrio. Varios de ellos disminuyen a medida que se continúa el tratamiento.

Valproato

Medicamento útil en varios tipos de epilepsia, incluida la de ausencias y otras variedades generalizadas y focales. Se absorbe bien por vía oral y frecuentemente se reportan molestias gastrointestinales de tipo irritativo (sensación de ardor, náusea y vómito), las cuales van decreciendo a medida que avanza el tratamiento. Se han reportado, sin embargo, casos de daño hepático grave, que requieren de la vigilancia de la función de este órgano al menos durante los primeros seis meses de la administración.

Benzodiazepinas

Todas tienen propiedades anticonvulsivantes, pero sólo algunas de ellas se administran primariamente para este fin. El diazepam se utiliza como fármaco de elección en casos de *status epilepticus* o estado de mal epiléptico. Se trata de crisis epilépticas prolongadas que constituyen una emergencia neurológica. La inyección intravenosa de diazepam es capaz de interrumpir esta hiperactividad cerebral en la mayoría de estos casos.

Otras benzodiazepinas usadas en casos de epilepsia de la variedad de ausencias y en epilepsias mioclónicas (en las que aparecen contracciones bruscas, involuntarias y esporádicas de la musculatura corporal) que no responden a otras sustancias, son el clonazepam y el clorazepato. Desgraciadamente, los efectos terapéuticos de estas drogas van desapareciendo con el tiempo y al cabo de seis meses de tratamiento algunos pacientes reportan la reaparición de las crisis.

Vigabatrina

Es un inhibidor irreversible de la transaminasa que metaboliza el GABA. Su biodisponibilidad es muy alta, no tiene metabolitos activos ni se fija a proteínas. Se utiliza sobre todo en pacientes resistentes a otros fármacos como medicación aditiva. Los efectos adversos son principalmente neurotóxicos y, en general, leves.

Lamotrigina

Inhibe la liberación de glutamato, posee cinética lineal, y 55% de unión a proteínas; los efectos adversos son también neurotóxicos y, además, se destaca el rash cutáneo. Se lo utiliza como aditivo para cualquier tipo de crisis.

Gabapentin

Produce la fijación a un sitio específico de la membrana neuronal; tiene vida media corta, no se fija a proteínas y no interacciona con otros fármacos anti epilépticos. Los efectos adversos son también de neurotoxicidad.

Topiramato

Posee un mecanismo de acción complejo pues actúa sobre los canales de Na y los de Glutamato. Se utiliza para crisis parciales resistentes a drogas antiguas o comunes.

Tiagabina

Inhibe la recaptación del Gaba, es por tanto gabaérgico; su biodisponibilidad es buena, se fija a proteínas en un 90%, con vida media corta que requiere 3-4 dosis diarias. Los efectos adversos son principalmente somnolencia.

Niveles plasmáticos

La relación entre dosis y nivel plasmático depende de la cinética propia de cada fármaco y de factores propios del paciente como embarazo, sexo, enfermedades renales, hepáticas, etc.; pero es una norma

práctica de prudencia el vigilar estrechamente a todo paciente que tomando fármacos anti epilépticos reciba otra medicación. Comprobar los niveles en sangre se torna imperativo en niños y en pacientes psiquiátricos, además de hacerlo siempre antes de abandonar un fármaco por tildarlo de ineficaz.

Es importante mencionar un aspecto más de la terapia antiepiléptica: para controlar eficazmente la dosis, es decir, administrar una cantidad suficiente de medicamento para controlar las crisis y reducir al máximo el riesgo de toxicidad y efectos colaterales, es necesario medir las concentraciones de la droga en la sangre. Ésta es la única manera de saber si se están obteniendo los niveles sanguíneos necesarios a partir de la administración oral, pero hay que tener en cuenta que la monitorización de los niveles sanguíneos ayuda más a comprender y solucionar los fracasos del tratamiento que cuando el enfermo está bien controlado, en cuyo caso son mucho menos útiles. Precisamente por ello se ha criticado su medición de rutina.

La elección de la(s) droga(s) está determinada por el tipo de crisis, sus efectos adversos, la edad del paciente y su estado de salud. Lo ideal es el uso de una sola droga, pero a menudo se necesita la combinación de drogas para el control de las crisis. El 80% que ingiere la medicación tendrá un control completo de las crisis, solo el 20% es refractario *relativo* y de él, solo el 20% será *refractario absoluto* y candidato a cirugía. Solo las crisis de ausencias tienen un tratamiento específico que puede ser etosuximida o valproato; en las demás formas de crisis la elección depende solo en parte del tipo de ataque por lo que se tienen en cuenta factores individuales del paciente.

Tratamiento del estado de Mal epiléptico

Constituye de por sí una urgencia médica; el primer tratamiento es el DIACEPAN, en los niños por vía rectal (5-10 mg) y en los adultos por vía intravenosa (10-20 mg diluidos en 10 ml de suero); esta dosis administrada lentamente no suele tener efecto depresor respiratorio. Si no fuera efectiva se puede repetir al cabo de 10 min. Como el efecto del diacepan es pasajero, se recomienda luego del primer tratamiento mantener con infusión continua de diacepan 50 mg en 500 ml de suero.

Epilepsia y embarazo

La frecuencia habitual de malformaciones congénitas en la población general es de 2-3%, en mujeres con epilepsia que no reciben medicación anti epiléptica se incrementa al 4%. En pacientes tratadas con una sola droga el riesgo asciende a 6% y con

politerapia, es del 15%. Por tanto, se dice que conviene usar una monoterapia asociada a ácido fólico unos meses previos al embarazo y durante éste, cuyo riesgo total disminuye al 2-3%, igual que en la población general.

Parkinson

La **enfermedad de Parkinson (EP)** es un desorden neurodegenerativo de los ganglios basales que progresa hasta dejar al paciente incapacitado para efectuar movimientos voluntarios. Se observa aproximadamente en el 1% de la población mayor de 55 años, edad en la que la enfermedad es más frecuentemente diagnosticada. Se detecta primero como un ligero temblor en una o varias extremidades, rigidez muscular, anomalías posturales y lentitud de movimientos. Estos síntomas se pueden acompañar de pérdida del apetito y la subsecuente pérdida de peso, depresión, disminución de la capacidad intelectual y disfunciones autónomas (por ejemplo, estreñimiento, sialorrea, disfunción de la vejiga, hipotensión, sudoración excesiva, disfagia (dolor al deglutir), intolerancia al calor, alteraciones vasomotoras e impotencia sexual). La severidad de los síntomas puede aumentar en el transcurso de 10 a 15 años hasta reducir al paciente a un estado de completa inmovilidad y de demencia.

Patología de la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es considerada como un síndrome (conjunto de signos y síntomas) que consiste en la deficiencia dopaminérgica nigro-estriatal, es decir, un cuadro en el que las vías nerviosas que van desde la sustancia negra hacia el estriado, y que son las proyecciones de las células que sintetizan dopamina hacia el cuerpo estriado, se degeneran.

Enfermedad de Parkinson

- Es una enfermedad degenerativa de los ganglios basales que produce temblor en reposo, hipocinesia y rigidez muscular, habitualmente acompañadas de demencia.
- Suele ser idiopática, pero puede deberse a accidente vascular cerebral, infección vírica o por fármacos (neurolépticos).
- Asociada con una marcada pérdida de dopamina en los ganglios basales.
- Puede ser inducida por MPTP, una neurotoxina que afecta a las neuronas dopaminérgicas del cuerpo estriado.

Puede ser de origen **primario** (enfermedad de parkinson) o **secundario** (por alguna enfermedad o droga). En ambos casos se trata de una pérdida parcial o relativa de la inhibición dopaminérgica a los afectos acetilcolínicos sobre los núcleos basales.

En este capítulo haremos una breve reseña de la enfermedad de Parkinson, etiología más importante junto con las causas secundarias producidas por drogas.

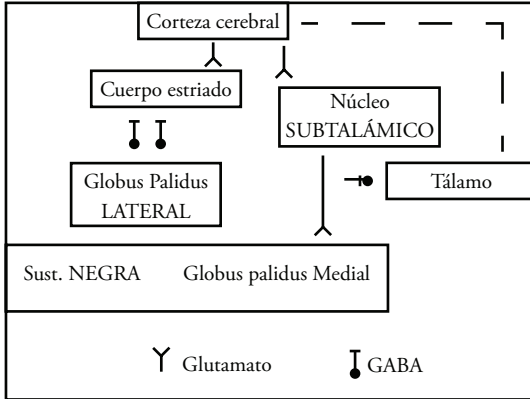


Figura 3: Sistema extrapiramidal: Vía indirecta

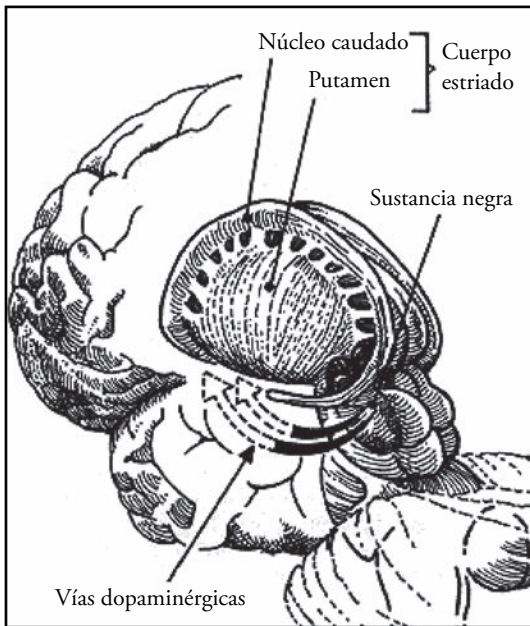


Figura 4: Ganglios de la base

Tríada típica de la Enfermedad de Parkinson

- Temblor (reposo 4-7 x seg.)
- Rigidez (en rueda dentada)
- Bradicinesia (tarda en comenzar el movimiento y le cuesta detenerlo)

Otros signos pueden ser inestabilidad postural, micrografía y fascie de máscara, además de la marcha característica de *festinacion* (caminan arrastrando los pies)

Causas de Parkinsonismo Secundario (fármacos)

1. Antipsicóticos (neurolépticos); como Aloperidol
2. Antieméticos; como la Clorpromazina; Metoclopramida
3. Reserpina
4. Intoxicación por monóxido de carbono

Se conoce ahora que los efectos favorables del tratamiento con Dopamina son mediados por receptores D₁ y D₂ mientras que los efectos adversos sobrevienen por la estimulación de los receptores D₃, D₄ y D₅.

El defecto primario en la enfermedad es la disminución de las neuronas Dopaminérgicas de la Sustancia Negra, que brindan inervación al cuerpo estriado, se conoce además que para que esto ocurra hace falta una pérdida mayor al 80% del contenido de dopamina del cuerpo estriado.

La recepción disminuida de impulsos dopaminérgicos lleva a un incremento notable de la emisión de impulsos inhibitorios desde la Sustancia Negra y el Globus Palidus hacia el Tálamo, y como consecuencia la reducción de la excitación de la corteza motora.

La emisión de impulsos desde el Cuerpo estriado se realiza por dos vías distintas que se conocen como Directa e Indirecta.

La *vía Directa* está formada por neuronas del Cuerpo estriado que proyectan directamente hacia los ganglios basales, Sust. Negra y Globus Palidus; a su vez, estas neuronas actúan como relevadores de la transmisión hacia el tálamo, que luego brinda estimulación excitatoria hacia la corteza cerebral. El neurotransmisor resulta ser el GABA (ácido gamma aminobutírico) que es inhibitorio, de modo que el efecto neto de la estimulación de la vía directa consiste en incremento de la emisión de impulsos excitadores del tálamo hacia la corteza.

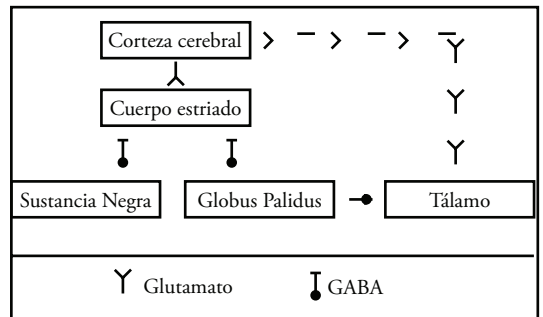


Figura 5: Sistema extrapiramidal: Vía directa

La vía *Indirecta* está compuesta por neuronas del cuerpo estriado que se proyectan hacia la parte lateral del Globus Pallidus; dicha estructura inerva, a su vez, al núcleo Subtalámico que envía impulsos hacia la Sust. Negra y Globus Pallidus medial. Como sucede en la vía directa, los primeros enlaces utilizan el neurotransmisor GABA; sin embargo, el enlace final desde el núcleo Subtalámico utiliza el neurotransmisor Glutamato que es excitatorio. Por lo tanto, el efecto neto de la estimulación de la vía Indirecta consiste en reducir el flujo excitador desde el tálamo hacia la corteza.

Por lo tanto, en la enfermedad de Parkinson está incrementada la vía indirecta y disminuida la vía directa. El efecto neto de la recepción reducida de impulsos dopaminérgicos consiste en el incremento notable de la emisión de impulsos inhibidores hacia el tálamo y en reducción de la excitación de la corteza motora.

El tratamiento se basa en 4 categorías de fármacos:

- Dopamina (administrada mediante su precursor metabólico, Levodopa)
- Carbidopa (inhibidor enzimático)
- Agentes que aumentan los niveles de Dopamina
- Agonistas Dopaminérgicos
- Anticolinérgicos

Fármacos Antiparkinsonianos

Levodopa

La Dopamina por sí sola no atraviesa la BHE, por lo tanto es necesario administrarla mediante su precursor, la Levodopa que forma luego Dopamina por acción de la dopa-decarboxilasa. Se administra junto con la Carbidopa, fármaco que inhibe la decarboxilasa periférica (así, con dosis más bajas, que provocan menores efectos colaterales generales, se logran los mismos efectos favorables en el SNC). Administrados ambos por vía oral llegan a la concentración plasmática estable en 0,5-2 horas, con una vida media de 3 horas.

Comercialmente se lo conoce con el nombre de Sinemet (CARBIDOPA+LEVODOPA), en general son necesarios de 600-1200 mg de levodopa por día al comienzo del tratamiento.

Efectos adversos

Los efectos más importantes son náuseas y vómitos, trastornos psiquiátricos como alucinaciones, confusión y pesadillas.

Contraindicaciones

En pacientes con melanoma maligno, porque puede estimular el crecimiento del tumor. Tampoco debe

administrarse en combinación con inhibidores de la MAO 2 porque pueden provocar crisis hipertensivas.

Luego de su administración crónica sobrevienen una serie de efectos típicos de estas drogas que son *la atenuación de la respuesta a la dosis wearing off*; significa que la eficacia desaparece después de transcurridos 2-5 años de tratamiento. La solución a este problema radica en tomarse *vacaciones del fármaco* en forma paulatina y nunca de manera abrupta, disminuyendo poco a poco durante 3-4 días y reiniciar el tratamiento con dosis más bajas. Las *discinesias* son movimientos involuntarios excesivos que se producen con frecuencia con el aumento de la dosis; por último, el *efecto on-off* (oscilaciones al azar) que se debe a una respuesta fluctuante a la medicación; su solución radica en reducir la dosis y aumentar la frecuencia de administración.

Fármacos que aumentan los niveles de Dopamina

Selegilina: inhibidor de la monoamino oxidasa, específico para la isoenzima MAO-B que cataliza la dopamina en el SNC. Así se elimina la mayor parte de los efectos adversos propios de los inhibidores de la MAO-A, además ayuda a disminuir los efectos de *atenuación de la respuesta a la dosis y on-off*.

Tolcapona: la dopamina es metabolizada por la COMT y la Dopa-decarboxilasa, la inhibición de cualquiera de las dos aumenta los niveles en sangre de la levodopa, lo cual permite que una mayor cantidad traspase la BHE; los inhibidores de la COMT son útiles para reducir la dosis requerida de Levodopa/Carbidopa y para aliviar el efecto de *atenuación de respuesta a la dosis*; sin embargo, provocan un aumento de los efectos colaterales relacionados a la levodopa como discinesias, anorexia, insomnio, hipotensión, síncope. En algunos países como en Canadá se ha retirado del mercado por causar una hepatotoxicidad grave aunque poco frecuente.

Entacapona: este fármaco inhibe la COMT periférica y, a diferencia del anterior, no se han registrado casos de hepatotoxicidad.

Agonistas Dopaminérgicos

Se utilizan como coadyuvantes del tratamiento de base con Levodopa, ya que son de larga duración de acción y más selectivos, además de mejorar el efecto *on-off*.

Bromocriptina: estimula receptores D2 y es débil antagonista D1.

Fármacos utilizados en la enfermedad de Parkinson

Los fármacos actúan contrarrestando el déficit de dopamina en los ganglios basales o bloqueando los receptores muscarínicos.

El fármaco más eficaz es la levodopa, un precursor de dopamina que atraviesa la barrera hematoencefálica; se administra con un inhibidor de la dopa decarboxilasa periférica (por ejemplo, Carbidopa) para minimizar los efectos secundarios. La levodopa inicialmente es eficaz en la mayoría de los pacientes, pero suele perder eficacia después de dos años.

Los efectos indeseados principales de la levodopa son:

- Movimientos involuntarios (se producen en la mayoría de los pacientes antes de los 2 años)
- Efecto on-off impredecible.
- Otros efectos como náuseas, hipotensión postural y, ocasionalmente, síntomas psicóticos.

Otros fármacos útiles son:

- Bromocriptina (agonista dopaminérgico)
- Selegilina (inhibidor de la MAO-B)
- Amantadina
- Benzotropina (antagonista de los receptores muscarínicos, utilizado en el parkinsonismo producido por fármacos antipsicóticos)

Pergolida: es más potente que el anterior; actúa directamente sobre los receptores D1 y D2, puede reducir el efecto *on-off*.

Pramipexol: actúa selectivamente sobre receptores D3. Los niveles máximos se registran después de 2-3 horas de la toma oral. Sus efectos adversos más importantes son alucinaciones y sueño.

Ropinirol: agonista de los receptores D2, su concentración máxima se registra luego de 1-2 hs. de la toma oral; se metaboliza en hígado. Sus efectos adversos son síncope, bradicardia y sueño.

Anticolinérgicos (antagonistas de los receptores muscarínicos)

Se utilizan con muy poca frecuencia; causan una mejoría de los síntomas en el 10-25% en este orden: rigidez > temblor > acinesia. El fármaco más utilizado de este grupo es el **Tribexifenidilo** (ARTANE), como efectos adversos produce sequedad bucal, retención urinaria, discinesias fasciales, sedación y confusión mental. Están contraindicados en caso de glaucoma.

Alcoholes

Alcohol etílico

El alcohol etílico o etanol es un líquido aromático y combustible. Constituye el elemento activo de las bebidas alcohólicas (o *espirituosas*), estando presente también en perfumes, cosméticos, preparaciones de uso medicinal, gotas óticas, etc.

El alcohol etílico puede dar origen a una intoxicación común, accidental o voluntaria, y a una intoxicación profesional.

Las intoxicaciones agudas presentan formas leves, habitualmente conocidas como ebriedad, de escaso interés clínico, pero con una extraordinaria importancia médico-legal. Las formas graves de la intoxicación alcohólica aguda son excepcionales, si bien en algunos casos pueden constituir directamente la causa de la muerte.

Las intoxicaciones crónicas poseen una gran importancia clínica y psiquiátrica, dando origen a síntomas somáticos de gran trascendencia, así como a cuadros psíquicos de variada entidad (delirium tremens, alucinosis alcohólica, celotipia, demencia, etc.).

La intoxicación profesional es debida a la inhalación de vapores de alcohol en ambientes de trabajo (refinerías, bodegas y fábricas de sombreros de fieltro, de seda artificial y de pólvora).

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del etanol no está del todo dilucidado. Sus efectos son inespecíficos. Se conoce que altera la composición y la fluidez de la bicapa lipídica de las membranas celulares, altera los receptores de membrana e inhibe la ATP-asa entre otras acciones. También actúa antagonizando los receptores NMDA y potenciando los receptores GABA_A.

Farmacocinética

El etanol se puede absorber por las siguientes vías:

- Digestiva: lo hace el estómago en un 20 a 30% y el resto el intestino delgado (principalmente duodeno) y el colon. La absorción dura de 30 a 60 minutos, pudiendo retrasarse hasta un máximo de 3 horas.
- Inhalatoria: penetra fácilmente y atraviesa la membrana alveolar por difusión. Esto tiene importancia en exposiciones profesionales, y más recientemente en adictos.
- Cutánea: la absorción es pobre, aunque en niños puede causar intoxicaciones agudas.

El volumen de distribución es de 0,6 litro/kg.

Una proporción de 90 a 98% del etanol que entra en el cuerpo se oxida por completo. El metabolismo del etanol difiere del de la mayor parte de las sustancias en que la tasa de oxidación es relativamente constante en relación con el tiempo, y en que se incrementa muy poco al elevar la concentración en la sangre (cinética no lineal o de orden cero). Esto ocurre cuando la concentración de etanol en plasma supera a 0,08 g/litro. La cantidad de etanol que se oxida por unidad de tiempo es más o menos proporcional al peso corporal y, probablemente, al peso del hígado. En el adulto, la tasa promedio a la que se puede metabolizar el etanol es de 120 mg/k/hora (o de alrededor de 10 ml/hora). La oxidación del etanol se produce ante todo en el hígado, iniciada principalmente por la **alcohol deshidrogenasa**. El producto, acetaldehído, se oxida por la aldehído deshidrogenasa, convirtiéndose en acetil-CoA. Luego, éste último se oxida por medio del ciclo del ácido cítrico o se emplea en las diversas regiones anabólicas que participan en la síntesis de colesterol, ácidos grasos y otros constituyentes tisulares.

Por otra parte, el etanol se puede metabolizar también hasta acetaldehído por acción de las oxidasas microsómicas de función mixta (MEOS, por sus siglas en inglés) las cuales son dependientes del sistema citocromo P-450 (específicamente, de la enzima CYP2E1) del hígado. El grado en que este sistema metaboliza al etanol en el ser humano es muy pequeño, pero su contribución se incrementa conforme lo hace la concentración de etanol, sobre todo en sujetos que consumen alcohol con regularidad (intoxicaciones crónicas). Ofrece también una base para las interacciones conocidas entre el etanol y otros fármacos.

Por último se encuentra el complejo de las catabolinas, el cual está presente en las mitocondrias y peroxisomas, aunque es la vía menos utilizada de todas las descritas.

Este alcohol se excreta como tal por la orina, presentando en ésta una concentración aproximada (aunque muy variable) del 130% de la concentración plasmática. También se elimina una pequeña cantidad por el pulmón, correlacionándose ésta con la concentración plasmática en un 0,05% (es decir, existe la misma cantidad de alcohol en dos litros de aire que en un ml de plasma). Esto último es la base de la prueba denominada *Alcotest*, un método no invasivo que detecta la presencia de etanol en aire espirado.

También se elimina en pequeñas cantidades por la leche materna, el sudor y otras secreciones.

Efectos clínicos

Pasaremos a describir los efectos directos del etanol según el sistema afectado.

SNC: Es un depresor del mismo, provocando al principio una inhibición de los mecanismos inhibidores, lo que provoca una pasajera excitación. Con respecto a las concentraciones plasmáticas y su correlación con los síntomas, vemos un incremento en el tiempo de reacción, disminución del control motor fino y deterioro de las facultades mentales (memoria, concentración, intuición, etc.) cuando la concentración de etanol en sangre alcanza de 0,2 a 0,3 g/litro. Más del 50% de las personas se encuentra muy intoxicada cuando la concentración es de 1,5 g/litro. Este nivel se corresponde con una oleada de confianza en el individuo; la personalidad se vuelve expansiva y vivaz, y pueden hacerse evidentes cambios incontrolados del carácter y arranques emocionales. Estos cambios psicológicos concurren con trastornos sensoriales y motores. Luego sobreviene un trastorno general de la función motora y sensitiva y, por último, un estado de anestesia también general. La concentración letal promedio es aproximadamente de 4 g/litro.

Aparato respiratorio: En altas dosis se deprime la respiración.

Aparato cardiovascular: En dosis moderadas agudas causa vasodilatación periférica, principalmente cutánea, lo que eleva la temperatura de la piel provocando sensación de calor y sudoración, con lo cual aumenta las pérdidas de calor. El consumo crónico puede provocar una miocardiopatía (miocardiopatía dilatada) e hipertensión arterial.

Aparato gastrointestinal: Estimula las fases cefálica y gástrica de la secreción estomacal, al igual que la secreción salival. La presencia de etanol en el estómago en concentraciones superiores a 10% resulta en una secreción gástrica abundante en ácido. En concentraciones que pasan del 20%, tiende a inhibirse la secreción gástrica y se deprime la actividad péptica. Las concentraciones mayores a 40% son muy irritantes para la mucosa pudiendo llegar a una gastritis erosiva. También puede aparecer piloroespasmo y vómitos. En el páncreas, incrementa la secreción y favorece la obstrucción del conducto, por lo que es causa de pancreatitis. En el hígado es causa de esteatosis y cirrosis en administración crónica, y de hepatitis alcohólica tras una ingestión aguda.

Aparato genitourinario: Posee un efecto levemente diurético. En lo que respecta a la función sexual, el etanol disminuye la capacidad de reacción tanto en varones como en mujeres. A largo plazo, en varones produce impotencia, esterilidad, atrofia testicular y ginecomastia (por la hiperestrogenización presente).

Otros: afecta la calidad del sueño, disminuyendo la latencia de conciliación y aumentando el sueño

REM en el consumo agudo. Hay tolerancia a este efecto, y los consumidores crónicos tienen dificultad para mantener el sueño durante toda la noche. Incrementa las HDL y disminuye las LDL en la ingestión crónica de pequeñas cantidades, lesiona el músculo estriado, y provoca hipotermia, anemia, depresión de medula ósea, disminución de la migración de leucocitos, inicialmente hiperglicemia y luego hipoglicemia.

Síndrome alcohólico fetal: Consiste en microcefalia, coeficiente intelectual bajo, anomalías faciales (fisuras palpebrales cortas, labio superior hipoplásico, nariz corta, etc.) y un número variable de malformaciones mayores y menores. Existe también el denominado trastorno del neurodesarrollo relacionado con el alcohol.

Alcoholemia (mg%)	Síntomatología
30	Excitación discreta
50 (límite legal para conducir)	Pérdida de las inhibiciones
60	Lentificación de los reflejos y el tiempo de reacción
80	Retardo psicomotor
100	Ataxia y disartria
150	Conducta agresiva
300	Dificultades en la postura y la marcha
400-500	Somnolencia, emesis masiva
	Estupor, depresión respiratoria, coma y muerte

Tabla 6: Síndrome alcohólico agudo

Interacciones

Se potencian los efectos sobre el SNC junto a otras drogas depresoras (ansiolíticos, antidepresivos, anti-convulsivantes, opioides).

El etanol reduce la metabolización de fenitoína en un principio, para aumentarla en dosis crónicas. También puede alterar las concentraciones de los hipoglucemiantes orales.

Aumenta la toxicidad hepática del paracetamol.

También existe el síndrome del acetaldehído, que ocurre en la administración conjunta de etanol con metronidazol, hipoglucemiantes orales, ciertas cefalosporinas y disulfiram. Éste se produce por la

inhibición de la acetaldehído deshidrogenasa producida por las drogas mencionadas, lo que aumenta la concentración plasmática de acetaldehído y provoca náuseas, vómitos, cefalea, mareos, vasodilatación periférica, hipotensión, visión borrosa y confusión.

Intoxicación aguda

La intoxicación aguda es un cuadro del que seguramente todos nosotros fuimos testigos alguna vez. El cuadro evoluciona con síntomas neurológicos (ver efectos clínicos) pudiendo llegar al coma en dosis masivas. Al día siguiente se pueden presentar náuseas, vómitos, mareos y temblores (*resaca*).

Fases de intoxicación aguda

- **Fase del payaso:** aparece locuacidad, mejora del estado de ánimo, emociones impredecibles (concentración plasmática de 30 mg%).
- **Fase del mono:** trastornos sensoriales (mareos, visión doble) y motores (ataxia, aumento del tiempo de reacción, torpeza (concentración plasmática de 60 mg%).
- **Fase del león:** hay inhibición del control cortical con agresividad y conducta descontrolada (concentración plasmática de 100 mg%).
- **Fase del cerdo:** somnolencia, emesis sobre sí mismo y grave deterioro psico-sensorio-motor (concentración plasmática de 200 mg%).
- **Fase de coma y muerte:** depresión respiratoria grave, hipoglucemia, colapso cardiovascular (concentración plasmática de 400 mg%).

Al ingreso hospitalario se deberán descartar traumatismos asociados y se solicitará un examen de laboratorio general.

El tratamiento es de sostén, teniendo especial cuidado con las tres complicaciones más frecuentes:

- Hipoglicemia: más frecuente en niños. Se deberán indicar líquidos azucarados por vía oral o se administrará suero glucosado EV en caso de que el paciente esté inconsciente.
- Hipotermia: abrigar al paciente.
- Broncoaspiración: Ubicar al paciente acostado sobre su lateral izquierdo.

Intoxicación crónica

Ocurre cuando se ingiere etanol a lo largo del tiempo. Su severidad va a depender de la cantidad y frecuencia de consumo, y comienza cuando aparecen alteraciones orgánicas, psíquicas y/o sociales. A continuación expondremos un breve resumen de estas alteraciones, repitiendo (por un criterio didáctico) las manifestaciones clínicas crónicas expuestas anteriormente y su

mándole las diversas complicaciones sobrevivientes de la nutrición deficiente presente en estos casos.

En el aparato digestivo puede verse gastritis hemorrágica aguda, gastritis crónica, úlceras, esofagitis, várices esofágicas, síndrome de Mallory Weis, cáncer de esófago, esteatosis hepática, hepatitis, cirrosis, pancreatitis. A nivel cardiovascular veremos telangiectasias, hipertensión, Beri-Beri, arteriosclerosis (y sus complicaciones), arritmias, insuficiencia cardíaca.

En el sistema endocrino se aprecia una insuficiencia adrenocortical y atrofia testicular.

Puede haber alteraciones hematológicas variadas, producto de la hipovitaminosis y de la toxicidad directa del etanol.

En el SNP existe una polineuropatía sensitivo-motora periférica (por la deficiencia de tiamina) en *guantes y botas*, disartria, temblores, etc.

Por último, quedan las alteraciones neuropsiquiátricas, de las cuales nos explayaremos un poco más.

- Síndrome psico-orgánico: trastornos conductuales y de la personalidad, palimpsestos (lagunas amnésicas), exculpación (él nunca es culpable).
- Demencia
- Delirium Tremens: este síndrome de comienzo brusco cursa con una alteración metabólica generalizada, fiebre, sudoración, confusión, delirio, alucinaciones principalmente visuales (zoopsias), temblores, deshidratación, convulsiones. Es de importancia porque es un cuadro que puede llevar a la muerte.
- Alucinosis alcohólica: en la mayoría de los casos cursa con alucinaciones auditivas que pueden conducir a un delirio. Puede ser aguda, subaguda y crónica.
- Celotipia: celos y desconfianza injustificados hacia su pareja.
- Psicosis de Korsakof: ocurre un deterioro de la memoria crónico, lo que produce en el paciente desorientación y fabulación compensatoria. Puede estar acompañado de polineuritis.
- Encefalopatía de Wernicke: cuadro que aparece en pocos días, y cursa con obnubilación severa, somnolencia, ataxia, oftalmoplejía, disartria, temblor, rigidez.
- Enfermedad de Marchiafaba: demencia progresiva, confusión, excitación, ataxia, disartria, rigidez. Puede ocasionar la muerte del paciente y se produce por lesión del cuerpo calloso.
- Depresión.
- Encefalopatía porto sistémica: se produce como consecuencia de la cirrosis.

El tratamiento será sintomático y de sostén, y variará según el cuadro presente siendo estrictamente necesaria la *evaluación clínica completa* del paciente.

Tolerancia y abstinencia

Existe tolerancia a muchos de los efectos centrales del etanol, de modo que el consumidor crónico se ve obligado a aumentar la dosis para obtener iguales efectos. Sin embargo, la dosis letal 50 (DL50) no se modifica, por lo que el riesgo de intoxicación mortal aumenta.

La dependencia al etanol es uno de los principales problemas de salud pública en la actualidad. Ésta se produce tras el consumo repetido de alcohol, siendo sus principales características la tolerancia (la cual es muy variable según el individuo) y el síndrome de abstinencia, el cual consiste en temblores, irritabilidad, náusea, insomnio, taquicardia, hipertensión, convulsiones. El tratamiento de la abstinencia se deberá realizar con benzodiazepinas (diazepam o lorazepam), complejo vitamínico B, tiamina, magnesio. En casos severos se puede administrar haloperidol. También se han utilizado con buenos resultados la naltrexona y el acamprosato. Otros fármacos que se pueden utilizar son los beta bloqueantes, la clonidina, la carbamazepina y los IRSS.

Aplicaciones terapéuticas

- **Externos:** como desinfectante, por ejemplo, para aplicar inyecciones; si se fricciona en la piel, para bajar la fiebre, etc.
- **Para el dolor:** inyección en la proximidad de nervios y ganglios autónomos, para destruirlos y aliviar el dolor neuropático.
- **Por vía EV:** en la intoxicación con alcohol metílico y etilenglicol, *etilterapia*, (ya que inhibe competitivamente a la enzima que los metaboliza evitando así la formación de metabolitos altamente tóxicos, como el ácido fórmico).

Alcohol metílico

El metanol (alcohol de madera o alcohol de quemar) se utiliza como desengrasante, limpiavidrios, anticongelante, combustible, en la adulteración de bebidas alcohólicas y en numerosas industrias.

Se absorbe por vía gastrointestinal, por inhalación y por vía cutánea. Tiene un volumen de distribución de 0,7 litro/kg. Es metabolizado en el hígado y riñón por la alcohol deshidrogenasa a formaldehído, para ser convertido en ácido fórmico por la aldehído deshidrogenasa. El ácido fórmico es metabolizado a CO₂ y agua por un proceso dependiente de folato. Estos metabolitos intermedios son los responsables de la severidad de esta intoxicación. Se elimina inalterado en menor medida por riñón y pulmones.

La intoxicación aguda comienza con un cuadro de ebriedad similar al producido por el etanol,

aunque es menos embriagante que éste último, para luego de 12 a 24 horas presentar acidosis metabólica acompañada por una taquipnea superficial; éste es el factor más importante de toxicidad y se debe a la oxidación de metanol a ácido fórmico, trastornos visuales que pueden provocar ceguera irreversible, y dolor abdominal intenso. También pueden verse náuseas, vómitos, cefalea, dolor de espalda y extremidades, convulsiones, coma. En el laboratorio encontramos acidosis metabólica, cetonemia, metanol y ácido fórmico en sangre y orina, y elevación de la amilasa.

El **tratamiento** consiste en realizar la decontaminación interna, con vómito provocado, lavado gástrico y/o carbón activado. Luego se corregirá el medio interno y se hará la eilterapia (administración de etanol), aprovechando la mayor afinidad que posee la alcohol deshidrogenasa por el etanol que por el metanol, impidiendo la producción de los metabolitos tóxicos. Se deberá suplementar con

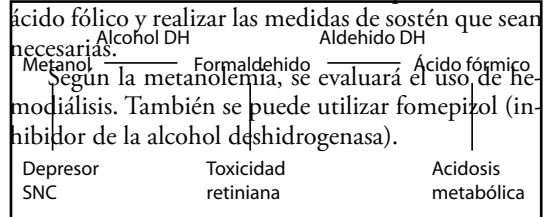


Figura 6: Metabolismo del metanol

Disulfiram

Es una droga utilizada para el tratamiento del alcoholismo crónico.

Tras su llegada al organismo, sufre metabolización a compuestos activos, principalmente dietil-tio-metil-carbamato, que son inhibidores *suicidas* (irreversibles) de la aldehído deshidrogenasa.

En ausencia de ingestión concomitante de alcohol, esta droga es relativamente atóxica. Pero al inhibir la aldehído deshidrogenasa (la segunda enzima en la vía primaria del metabolismo del alcohol), los pacientes tratados quedan enormemente sensibilizados a la ingestión de aquel. Se acumulan en ellos enormes cantidades que causan, a su vez, el llamado *Sme. del acetaldehído*. Éste consiste en una gran vasodilatación generalizada (piel escarlata y caliente, sobretodo en la cara, latidos en cuello y cabeza, y cefalalgia pulsátil), dificultad respiratoria (por vasodilatación pulmonar), náusea, vómitos, debilidad, mareos, vértigo, visión borrosa, confusión, hipotensión y síncope. El *Sme.* aparece a los 10 minutos de la ingestión de alcohol (aunque ésta sea mínima), y dura entre media y varias horas. Puede sobrevenir hepatotoxicidad grave que, junto al resto de las reacciones, pone en riesgo la vida del paciente.

<p>Síntomas</p> <p>Cefalea</p> <p>Palpitaciones</p> <p>Rubicundez y piel caliente</p> <p>Hipotensión y mareos</p> <p>Debilidad</p> <p>Dificultad respiratoria</p> <p>Nauseas y vómitos</p> <p>Hepatotoxicidad</p>
--

Tabla 7: Síntomas del síndrome disulfiram

Además, como sus metabolitos queman metales ávidamente, se inhiben diversas metaloenzimas (alcohol deshidrogenasa, dopamina β-hidroxilasa) y se aumenta la absorción digestiva de metales (níquel, plomo, etc.).

Aplicaciones terapéuticas

El disulfiram es una droga que refuerza el deseo de dejar de beber. No cura el alcoholismo, pero sí ayuda a abandonarlo, ya que el paciente no querrá experimentar la devastadora experiencia del *Sme. del acetaldehído*. Es un tratamiento de *castigo*, actualmente en desuso.

Debe administrarse sin alcohol en sangre (se debe esperar 12 hs o más después de la última copa) y debe evitarse tomar alcohol hasta 14 días luego de la toma, dada la lenta restauración de la enzima por neosíntesis.

Sistema Cardiovascular

Drogas utilizadas en el tratamiento de la hipertensión

La hipertensión arterial es una de las patologías con mayor prevalencia actualmente en el mundo occidental. Hoy se la considera dentro de un complejo denominado *Síndrome metabólico*, en donde coexisten diversas condiciones como obesidad central, diabetes, dislipemia, entre otras, todas las cuales favorecen el desarrollo de enfermedades cardiovasculares como la cardiopatía isquémica, ICC y ACV. Hasta un 20% de la población la padece, sólo el 50% se conoce hipertenso, y la mitad realiza tratamiento.

Se la define como el aumento de la presión arterial por encima de valores preestablecidos de modo arbitrario, de manera sostenida en el tiempo. Está probado que a mayores valores de presión arterial mayor probabilidad de sufrir enfermedad cardiovascular.

Se la puede clasificar de diferentes maneras. Una de ellas es la siguiente:

	PA sistólica	PA diastólica
Óptima	<120	<80
Normal	<130	<85
Normal alta	130-139	85-89
Hipertensión grado 1	140-159	90-99
Hipertensión grado 2	160-179	100-109
Hipertensión grado 3	>180	>110

Tabla 1: Clasificación de la hipertensión arterial

Para poder hacer el diagnóstico de hipertensión se deben realizar varias tomas de presión, separadas entre sí por un período de tiempo, en condiciones de tranquilidad, en el cual el paciente no debe haber fumado, o consumido caféina o algún tipo de droga que pueda interferir con la misma.

Fisiopatología de la hipertensión

El 90% de los pacientes tienen hipertensión *esencial*, en la que no se conoce aún el mecanismo por el cual se produce, pero se creería que hay un aumento de la resistencia vascular periférica (mediada por el lecho arteriolar sistémico). El papel del sodio estaría dado por varios mecanismos a saber: produce retención hidrosalina, potencia la respuesta presora a estímulos nerviosos y humorales, al aumentar la cantidad de sodio intracelular, se ve dificultado el intercambio con el Ca, provocando un aumento intracelular del mismo y, en consecuencia, provoca mayor contractilidad de la fibra muscular lisa arteriolar. Por ello, la disminución de la ingesta diaria de sodio contribuiría de manera excepcional al tratamiento de la hipertensión. También, pero en menor medida, está la hipertensión arterial secundaria, más común en pacientes jóvenes, que puede aparecer por procesos tanto endocrinos como Síndrome de Cushing, hipertiroidismo, feocromocitoma, etc., o por alteraciones de la vasculatura renal como la angiodisplasia renal, arteriosclerosis renal, entre otros. Éstos últimos, por lo general, muestran aumentos abruptos de la presión, con mala respuesta al tratamiento.

Matemáticamente se la puede expresar como:

$$TA = VMC \times RVP$$

Tratamiento de la hipertensión

Se basa principalmente en un tratamiento no farmacológico al principio (en el cual se debe realizar una dieta para disminuir de peso, baja en sodio, ejercicio isotónico aeróbico 30 minutos por día [caminata, bicicleta, etc.], abandono del tabaco, etc.) y el tratamiento farmacológico.

Clasificación de los antihipertensivos

Diuréticos

- Tiazídicos (hidroclorotiazida)
- De asa (furosemida)
- Ahorradores de potasio (amiloride)

Simpatolíticos

- Fármacos de acción central (α metil-dopa, clonidina)
- Bloqueantes ganglionares (trimetafan)
- Bloqueadores de neuronas adrenérgicas (guanetidina, reserpina)
- Antagonistas β -adrenérgicos (propranolol, atenolol)
- Antagonistas α -adrenérgicos (prazosín, terazosín)
- Antagonistas adrenérgicos mixtos (labetalol)

Vasodilatadores

- Arteriales (hidralazina, minoxidil)
- Arteriales y venosos (nitroprusiato de sodio)

Bloqueadores de los canales de Ca (nifedipina, verapamilo, diltiazem)

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril, captopril, lisinopril, ramipril)

Antagonistas de los receptores de angiotensina II (losartán, candesartán)

Los más utilizados son los IECA y los diuréticos, seguidos por los β -bloqueantes. El resto se reserva para situaciones especiales.

Diuréticos

Los más utilizados son los diuréticos tiazídicos. Se cree que su mecanismo de acción disminuye el sodio corporal total, lo que lleva a que se facilite el intercambio de sodio-calcio en las fibras musculares lisas de las arteriolas, disminuyendo de ese modo la resistencia vascular periférica más que el volumen extracelular. Se lo administra generalmente asociado a un diurético ahorrador de potasio. Se lo puede administrar como monoterapia y junto a otro antihipertensivo, caso en el cual se debe tener cuidado de no producir hipotensión. Los de asa como la furosemida se reservan para pacientes con alteración de la función renal por debajo de 30 ml/min. (ver diuréticos).

Simpatolíticos

No se suele utilizar ya que producen hipotensión ortostática, disminución de la función sexual y retención de líquidos.

De acción central

α metil-dopa

Es un antihipertensivo de acción central, de elección para el tratamiento de la hipertensión en embarazadas. Es un profármaco, que en el interior neuronal es metabolizado a metilnoradrenalina, que se almacena en las vesículas y reemplaza a la noradrenalina. Al nivel central, esta α metil-noradrenalina inhibe las descargas eferentes simpáticas bulbares, al parecer por actuar como agonista α_2 -adrenérgico, que es inhibitorio. Su efecto es mayor que el de la noradrenalina en sí, ya que es metabolizado por la MAO más lentamente. Sin embargo, la α metil-noradrenalina es buena vasoconstrictora, por lo que el efecto hipotensor es puramente central.

Reduce la resistencia vascular periférica sin cambios en el gasto o la frecuencia cardíaca del sujeto sano, pero al reducir el tono simpático, cae la precarga y se reduce el gasto del corazón estresado o enfermo. A largo plazo, se reduce el efecto hipotensor por retención compensatoria de sal y agua (*seudotolerancia*), superable con diuréticos.

Cinética

Se absorben bien por vía oral, llegan a SNC por un mecanismo activo y se excretan por riñón conjugados con sulfato, con una duración de su efecto de 24 h.

Efectos adversos

Por activación de los receptores α_2 -adrenérgicos centrales causan sedación y a veces depresión. También producen sequedad de boca, signos de parkinsonismo, reducción de la libido e hiperprolactinemia. Además, puede aparecer hepatitis y anemia hemolítica (prueba de Coombs positiva).

Clonidina

Es un agonista α_2 de acción central, que reduce las eferencias simpáticas actuando a nivel del tallo encefálico. A dosis mayores causa vasoconstricción directa por estimulación de los receptores α_2 del músculo liso vascular.

Reduce la TA al disminuir la RVP y el gasto cardíaco, sin interferir demasiado en los reflejos barorreceptores. A largo plazo, al igual que con la α metil-dopa, aparece la *seudotolerancia*.

Sus efectos adversos más frecuentes son sedación y xerostomía. Otros pueden ser hipotensión ortostática, impotencia y náuseas. Además, puede desencadenar un Síndrome de supresión al interrumpir el tratamiento, observándose hiperactividad simpática que se manifiesta con cefalea, hipertensión, taquicardia, palpitaciones, sudoración, temblores e inquietud (similar a la crisis del feocromocitoma).

Se lo puede utilizar como monoterapia contra la HTA o mejor junto a un diurético, aunque su gran cantidad de efectos adversos no lo hace de primera elección.

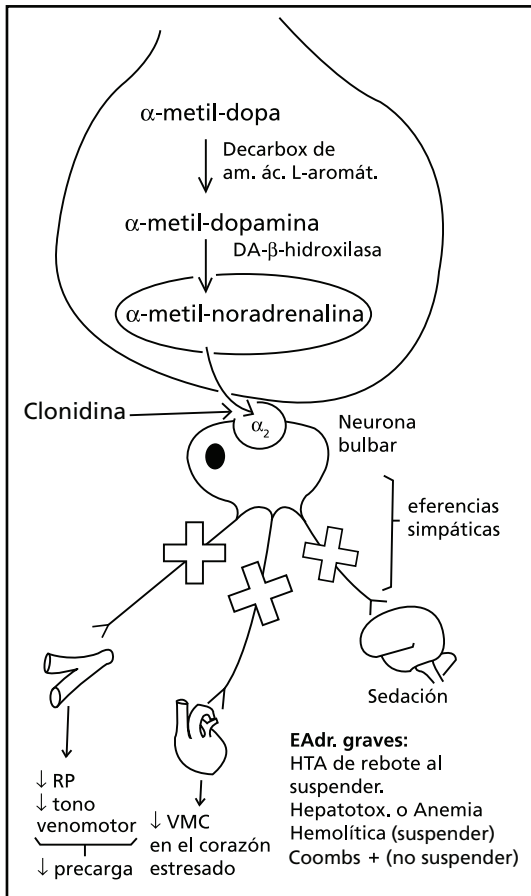


Figura 1: Clonidina y α-metil-Dopa

Bloqueadores ganglionares

Trimetafán

Es un antihipertensor eficaz administrado por vía intravenosa. En la actualidad sólo es utilizado en el tratamiento de las emergencias hipertensivas con disección aórtica.

Actúa inhibiendo competitivamente la acción de la acetilcolina sobre los receptores nicotínicos neuronales de los ganglios autónomos.

Sus efectos adversos son dependientes del bloqueo de los ganglios del SNA, produciendo xerostomía, íleo paralítico, disfunción vesical, visión borrosa, aumento de la frecuencia cardíaca, etc.

Bloqueadores de las neuronas adrenérgicas

Guanetidina

Es el prototipo del bloqueador de las neuronas adrenérgicas periféricas. Ingresa a ellas por captación 1^o, compete por el transportador vesicular y se acumula en las vesículas reemplazando a la noradrenalina y se transforma de esta manera en un *mediador sustituto*, capaz de ser liberado mediante estímulos que liberan normalmente noradrenalina. Además, durante este proceso libera noradrenalina, pudiendo encontrarse un efecto hipertensor al principio.

Reduce la precarga por venodilatación, la poscarga por dilatación arteriolar y el inotropismo y la frecuencia cardíaca cuando dependen de la estimulación simpática. Además, reduce la capacidad de respuesta a situaciones de estrés como hipovolemia y ejercicio.

Los efectos adversos son hipotensión ortostática y durante el ejercicio, fatiga, eyaculación tardía, etc. Además causa retención de sal y agua lo que reduce el efecto hipotensor (*seudotolerancia*, por retención de sal y agua).

No se la utiliza en la actualidad.

Metirosina

Es un inhibidor de la tirosina hidroxilasa, enzima que cataliza la conversión de tirosina a DOPA, paso clave que regula la velocidad de biosíntesis de catecolaminas. Esto causa reducción de la liberación de las mismas. Se usa actualmente para el tratamiento paliativo del feocromocitoma, junto con fenoxibenzamina y un α-antagonista, y en la preparación del paciente para su extirpación.

Reserpina

Es un fármaco que inhibe irreversiblemente al transportador vesicular de aminas encargado de acumularlas para su liberación sináptica. Esta inhibición provoca aumento del contenido citoplasmático de aminas (donde son inactivadas por la MAO) y agotamiento de estos neurotransmisores en las vesículas. Por esto, al llegar la onda de despolarización a la terminal nerviosa, se libera poco o ningún transmisor

activo. Esta acción abarca a las neuronas aminérgicas del SNC y periférico.

De esta manera, se reduce la precarga (por vasodilatación), poscarga, inotropismo y frecuencia cardíaca, dependiendo del tono simpático preexistente. A largo plazo se produce seudotolerancia a su efecto. Posee gran cantidad de efectos adversos, principalmente en SNC. Entre ellos se encuentran sedación, dificultad para concentrarse, depresión, hipotensión ortostática y congestión nasal.

Antagonistas de los receptores β -adrenérgicos

Es un grupo de drogas muy utilizado para el tratamiento de la hipertensión, siendo de primera elección en pacientes hipertensos y con cardiopatía isquémica. Pocas veces se los administra como monodroga, sino que más comúnmente en combinación con un diurético o con un IECA. Su administración se ve limitada debido a los efectos adversos metabólicos como cambios en el perfil lipídico (agregándose así otro factor de riesgo cardiovascular).

La disminución de la presión arterial está dada por la reducción del VMC (al actuar sobre la frecuencia cardíaca y la contractilidad), así como también por disminuir la liberación de renina con el consiguiente decremento de angiotensina II y sus efectos sistémicos, y por su efecto en SNC en los liposolubles.

En un principio se produce aumento de la resistencia vascular periférica, lo que lleva a que la presión arterial se mantenga igual, para luego volver a la normalidad, y así verse la disminución de la PA.

Dentro de este grupo tenemos drogas no selectivas como el propanolol, selectivas como el atenolol (el más utilizado) y β -bloqueantes con actividad simpaticomimética intrínseca como el pindolol. Todos poseen la misma eficacia para el tratamiento de la HTA. El carvedilol es un β -bloqueante no selectivo que además posee bloqueo α , por lo que relaja la musculatura de las arteriolas (aunque la experiencia es limitada como antihipertensivo).

Efectos adversos

Pueden producir bradiarritmias, bloqueos, broncoespasmo, descompensación de una ICC por déficit sistólico. También posee efectos metabólicos importantes como alteración del perfil lipídico (aumento de LDL, VLDL y triglicéridos y disminución de las HDL). Hay que tener cuidado con los pacientes diabéticos en los que se pueden enmascarar sus síntomas de hipoglucemia (ver β -bloqueantes). Luego del tratamiento prolongado se genera dependencia a estas drogas por lo que no se puede suspender el

tratamiento de manera abrupta porque podría desatar una crisis hipertensiva, taquicardia, angina de pecho, etc.

Antagonistas de los receptores α -adrenérgicos

Dentro de este grupo tenemos al prazosin y terazosin; producen vasodilatación arteriolar al inhibir competitivamente a los receptores α_1 -adrenérgicos. Aumentan en un principio levemente la frecuencia cardíaca por activación simpática, así como también la actividad de renina plasmática (produciendo retención de volumen), volviendo estos parámetros a la normalidad con el uso prolongado. Mejoran el perfil lipídico (disminuyen LDL, triglicéridos y aumentan las HDL).

Dentro de los efectos adversos, el más frecuente es el de la primera dosis, que produce hipotensión postural alrededor de 90 minutos luego de la toma de la medicación con el comienzo del tratamiento, a este efecto se genera tolerancia, y se evita administrándolo antes de acostarse.

Se lo utiliza como droga de segunda línea y es útil en pacientes con hiperplasia prostática benigna, ya que mejora en vaciado vesical.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Este grupo de drogas es muy utilizada, especialmente en mayores de 60 años (grupo etario en el que empiezan a subir las cifras tensionales), debido a su amplio beneficio y bajos efectos adversos.

Para poder entender la forma en la cual actúan estas drogas debemos conocer primero el sistema renina-angiotensina-aldosterona y, en particular, los efectos de la angiotensina II sobre el organismo.

Sistema renina-angiotensina: La *renina* es una hormona proteolítica sintetizada en el riñón por las células yuxtglomerulares ubicadas en la arteriola eferente. Los mecanismos de liberación de renina están regidos por tres vías: 1. es el mediado por la *mácula densa*, de ubicación adyacente a las células yuxtglomerulares, la cual censa la cantidad de CINA que pasa por ella, dando como resultado la liberación de renina ante disminución de los valores de estas moléculas; a la inversa, es inhibida al haber alta cantidad. 2. La segunda vía, está mediada por el *sistema barorreceptor intrarrenal*, regido por las presiones en la arteriola aferente (al aumentar la presión se inhibe la liberación de renina y su inversa). 3. El tercer mecanismo es el denominado *vía del receptor β -adrenérgico*, que al ser estimulado por agonistas β_1 adrenérgicos permite la liberación de renina.

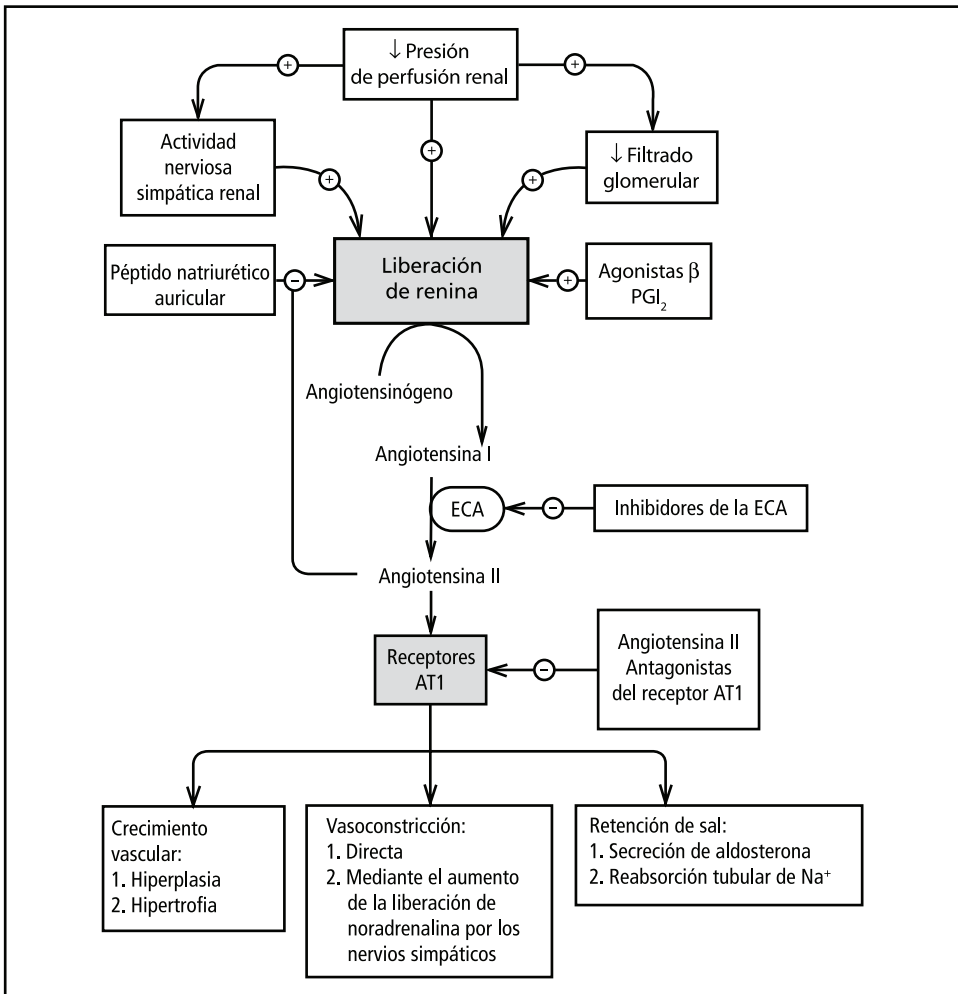


Figura 2: Sistema renina-angiotensina

La renina produce la conversión de angiotensinógeno, una molécula sintetizada por el hígado, en angiotensina I (con poca actividad). A su vez, la angiotensina I es transformada a angiotensina II por la acción de la enzima convertidora de angiotensina, ubicada en el endotelio vascular. (Figura 2)

Los efectos de la angiotensina II son:

- Aumento de la resistencia periférica (por vasoconstricción arteriolar).
- Estimulación del SNA simpático (produciendo vasoconstricción y aumento del gasto cardíaco); se produce por aumento en la liberación de noradrenalina en las terminales nerviosas simpáticas.
- Reabsorción proximal de Na y agua (por aumentar la fracción de eyección al producir *vasoconstricción de la arteriola eferente*).
- Liberación de aldosterona, con aumento de la reabsorción renal de Na y liberación de K.
- Secreción de ADH y sensación de sed.
- Respuesta mitogénica y remodelamiento cardiovascular con hipertrofia estructural patológica.
- Inhibición de liberación de renina (mecanismo de retroalimentación negativa).

Los dos primeros mecanismos producen un aumento de la presión arterial de manera rápida, generalmente en respuesta a pérdidas súbitas de volumen (respuesta presora rápida), mientras que la reabsorción renal de Na y el aumento de la sed, lleva a un aumento de la presión arterial de manera sostenida en el tiempo (respuesta presora lenta).

Estas drogas, al inhibir la ECA (enzima convertidora de angiotensina) disminuyen la síntesis de angiotensina II y con ello sus efectos sistémicos.

Sus efectos son más notorios en sujetos que tienen muy activado el SRAA, por ejemplo, sujetos con

una ingesta baja en sodio, por lo cual la dieta se vuelve fundamental para mejorar la eficacia de esta droga, ocurre lo mismo en pacientes tratados con diuréticos u otros antihipertensivos.

Efectos farmacológicos

Mecanismos por los cuales se produce disminución de la TA:

- Vasodilatación arteriolar sistémica (produce disminución de la resistencia vascular periférica (RVP). Si recordamos $TA = VMC \times RVP$)
- Disminuye la actividad simpática en corazón con el consiguiente decremento en el volumen minuto cardíaco (VMC); esto se produce en menor medida.
- Disminuye la reabsorción de Na a nivel distal por acción de la aldosterona.

Otros efectos que producen estos fármacos son:

- Reducen la progresión de la nefropatía diabética y en la glomerulosclerosis focal y segmentaria 2° a la pérdida nefronal, ya que al inhibir la vasoconstricción de la arteriola eferente disminuye la presión intraglomerular que con el tiempo va destruyendo a los glomérulos, por lo que son de elección para el tratamiento de pacientes hipertensos y diabéticos, así como también en pacientes diabéticos con microalbuminuria.
- Previene y revierte la remodelación cardíaca (o hipertrofia patológica) que se encuentra en HTA, IAM e ICC, producido por los efectos mitogénicos y angiogénicos de la angiotensina II, los cuales generan un aumento de la masa cardíaca con alteración en la relación miofibrillas-capilar, llevando al sufrimiento isquémico crónico y a un deterioro de la función cardíaca.

Prototipos

Captopril: se lo administra por vía oral, con una biodisponibilidad del 75%, que disminuye con los alimentos, por lo que se recomienda administrarlo antes de las comidas; posee una vida media de 2 h y se elimina principalmente por vía renal, la mitad intacto y la otra mitad como metabolitos. Se lo administra dos o tres veces al día. (No se lo utiliza en la actualidad.)

Enalapril: es el más utilizado en nuestro medio; es un profármaco, que debe metabolizarse en hígado a *enalaprilat*. Se lo administra vía oral con una biodisponibilidad del 60% no alterada por los alimentos. Su concentración plasmática máxima se alcanza en tres horas. Su vida media es de 11 h y su eliminación

es eminentemente renal como enalapril o enalaprilat. Se lo puede administrar una o varias veces al día dependiendo de la respuesta individual y los valores de presión arterial del paciente siendo lo más frecuente en dos tomas (una a la mañana y otra a la tarde).

Enalaprilato: este fármaco solo se utiliza por vía parenteral, generalmente en pacientes que cursan una crisis hipertensiva, previamente tratados con algún IECA, que no responden a la medicación oral. Es muy potente y de acción rápida. No requiere metabolización.

Otros son el **lisinopril**, **ramipril**, etc.

Efectos adversos

Por lo general, este grupo de drogas es bien tolerado, y los efectos adversos no son graves.

- **Tos:** es el efecto adverso más común (puede aparecer hasta en un 20% de los pacientes) o molestias laríngeas (sensación de mucosidad al hablar), dependiendo del grado de molestias la administración de IECA debe suspenderse. Se cree que es producido por acumulación de bradicininas a nivel pulmonar y laríngeo, respectivamente (ver más adelante).
- **Hipotensión:** ocurre principalmente en las primeras dosis (efecto de la primer dosis), sobre todo en pacientes con alta actividad de renina como son los tratados con otros antihipertensivos (más comúnmente con diuréticos), dieta hiposódica e insuficientes cardíacos. Por ello, se debe comenzar con dosis progresivamente mayores en este tipo de pacientes, administrando la droga de noche al principio, para evitar la hipotensión ortostática.
- **Insuficiencia renal aguda prerrenal:** la angiotensina II vasocontrae la arteriola eferente, y en algunos pacientes, el filtrado glomerular depende de esto, ya que el flujo en la arteriola aferente es muy bajo. Por lo que pacientes con insuficiencia cardíaca grave o con estenosis bilateral de la arteria renal, tienden a perder este mecanismo compensador desencadenándose IRA prerrenal.
- **Fetopatías:** deben suspenderse estos fármacos una vez que la mujer se conoce embarazada. Las anomalías fetales se producen por hipotensión fetal en el segundo y tercer trimestre del embarazo. El antihipertensivo utilizado durante el embarazo es la α metil-dopa.
- **Edema angioneurótico:** es la inflamación aguda y rápida de las vías aéreas superiores (boca, lengua, labios, garganta, nariz, faringe, etc.) que ponen en riesgo la vida del paciente al causar obstrucción respiratoria. Si aparece, se observa en la

primer semana de tratamiento y se debe probablemente a la acumulación de bradicininas; debe suspenderse el tratamiento y este efecto disminuye con el correr de la primer semana.

- **Hipercalcemia:** se produce raramente en pacientes con función renal normal, y sólo se la observa en personas con insuficiencia renal grave o pacientes que estén recibiendo drogas que aumenten la kalemia (suplementos con K o diuréticos ahorradores de potasio).
- Otros efectos adversos aún más raros son disgeusia, exantemas cutáneos, neutropenia y hepatitis, producidos probablemente al tratar a pacientes con altas dosis de fármacos que contienen grupo sulfidrilico como el captopril.

La enzima convertidora de angiotensina, además de actuar sobre la angiotensina I, metaboliza bradicininas, sustancias vasoactivas las cuales podrían colaborar en el efecto hipotensor y serían las responsables de la tos y el edema angioneurótico.

Aplicaciones terapéuticas

Hipertensión: Se los considera de primera línea para el tratamiento de la hipertensión, debido a que disminuyen los valores tensionales satisfactoriamente, con bajos efectos adversos graves, y ningún efecto adverso metabólico, ya que no alteran los lípidos endógenos ni la tolerancia a la glucosa (como los diurético o β -bloqueantes), previenen y revierten el remodelamiento cardíaco, y disminuyen la presión intraglomerular, disminuyendo así la velocidad de lesión renal. Además no afectan los reflejos barorreceptores, por lo que rara vez producen hipotensión ortostática.

Insuficiencia cardíaca: Están indicados hasta en pacientes asintomáticos, ya que disminuyen la progresión de la enfermedad, la incidencia de infarto agudo de miocardio, el número de hospitalizaciones y mejora la calidad de vida. Se cree que esto se produce por disminución de la poscarga; al disminuir la resistencia vascular periférica, aumentan la capacitancia venosa (mediado por la inhibición del tono simpático), lo que disminuye la precarga y la tensión parietal; mejoran la geometría ventricular, al evitar el remodelamiento cardíaco.

Nefropatía diabética: Son indicados para disminuir la progresión de la enfermedad tanto en pacientes hipertensos como no hipertensos.

Infarto agudo de miocardio: Se lo utiliza en infartos extensos, disminuyendo la mortalidad.

Antagonistas selectivos de los receptores AT1

Prototipo: losartán

Mecanismo de acción

Inhibe competitivamente los receptores AT1 de angiotensina II, responsables de todas las acciones conocidas de ese péptido. No afectan los receptores AT2 (cuyos efectos se desconocen).

Efectos farmacológicos

Idénticos a los IECA.

Cinética

Se los administra vía oral, con una biodisponibilidad del 33%, tiempo medio de 2 h, metabolizándose en hígado hacia un metabolito activo con un tiempo medio más largo, por lo que se lo puede dar una sola vez al día.

Efectos adversos

Los mismos que los de los IECA, excepto la tos y el edema angioneurótico, ya que con la administración de losartán no se acumulan bradicininas.

Utilidad

Se los administra a pacientes que no toleran los IECA por tos o edema angioneurótico.

Drogas utilizadas para el tratamiento de la cardiopatía isquémica

La patología cardiovascular es la principal causa de morbimortalidad en el mundo occidental, por lo cual el estudio de este grupo de drogas resulta de importantísimo valor para el médico actual. Dentro de este grupo de patologías tenemos a las anginas de pecho: estable, inestable y de Prinzmetal, así como también al infarto agudo de miocardio.

El síntoma con el cual se pone de manifiesto la cardiopatía isquémica es el dolor precordial, que puede ser típico (un dolor opresivo, que puede irradiar a brazo izquierdo, mandíbula, espalda, etc.) o atípico, éste se genera por el sufrimiento cardíaco, denominado **isquemia**. La isquemia es el desbalance entre la oferta de flujo sanguíneo arterial y las necesidades metabólicas específicas del músculo cardíaco. La oferta sanguínea está determinada por el flujo co-

ronario y la capacidad de transportar oxígeno por la sangre; y las necesidades miocárdicas están dadas principalmente por la tensión intraparietal (según la ley de Laplace $[T=P \times r]$), la frecuencia cardíaca y el inotropismo. Todos los fármacos antianginosos de una u otra manera elevan la oferta o reducen las necesidades metabólicas de corazón.

Factores que favorecen la isquemia:

- Aumento de la tensión intraparietal
- Aumento de la frecuencia cardíaca
- Aumento del inotropismo
- Disminución del flujo coronario (aterosclerosis, vasoespasmos, trombosis, embolia, hipotensión, shock, etc.)
- Disminución de la capacidad transportadora de oxígeno de la sangre (anemia, EPOC)

Los tres primeros factores están determinando el consumo miocárdico de oxígeno (VMO) y los últimos, el aporte sanguíneo.

Drogas antianginosas

Dentro de este grupo podemos encontrar:

- Nitratos
- β -bloqueantes
- Calcio antagonistas

Nitratos

Son un grupo de fármacos que tienen en común la capacidad de liberar óxido nítrico (NO) por desnitración enzimática, el cual, al igual que el NO endógeno, activa la guanilil ciclasa, elevando el contenido intracelular de GMPc, que desfosforila a la quinasa de cadenas livianas de miosina (MLCK), provocan-

do la relajación muscular y vasodilatación. Con el nitroprusiato de Na y otros forman el grupo de los llamados *nitrovasodilatadores*.

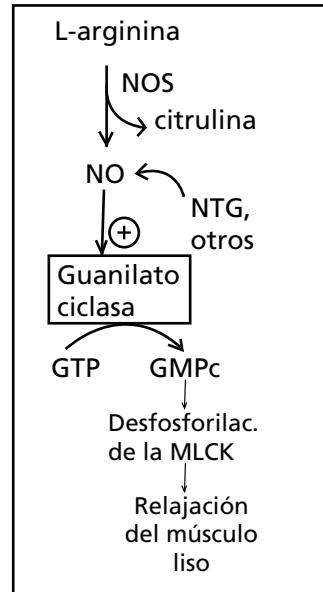


Figura 3: Síntesis de ON

Efectos farmacológicos

Su principal mecanismo en la angina de pecho es la disminución de la precarga. Ésta está determinada por el volumen de sangre que llega al ventrículo desde el territorio venoso. La precarga va a influir directamente sobre la tensión intraparietal, principal determinante del VMO, según la ley de Laplace (Tensión = presión x radio), así como también sobre la compresión de los vasos subendocárdicos, mejorando la circulación de los mismos. Este mecanismo se produce por dilatación del territorio venoso, el cual aumenta su capacitancia, disminuyendo la can-

	Sustrato anatomopatológico	Objetivo del tratamiento	Drogas utilizadas
Angina estable	Obstrucción fija de una coronaria epicárdica (generalmente por ATS)	Disminución del VMO y vasodilatación coronaria	Nitratos, β -bloqueantes (y Ca-antagonistas en resistentes o contraindicados)
Angina inestable	Lesión complicada de una coronaria epicárdica con trombosis oclusiva aguda concomitante	Disminución del VMO, vasodilatación coronaria y antiagregación plaquetaria (mejora el pronóstico)	Nitratos, β -bloqueantes, Ca-antagonistas y antiplaquetarios (aspirina, ticlopidina)
Angina variante	Vasoespasmos coronarios	Vasodilatación coronaria	Nitratos y Ca-antagonistas

Tabla 2: Clasificación de las cardiopatías isquémicas (sin incluir el infarto agudo de miocardio (IAM))

tividad de sangre que llega al corazón (aumento de la capacitancia venosa).

Otro mecanismo por el cual disminuye la isquemia miocárdica es por vasodilatación de las coronarias epicárdicas sin modificar la capacidad de autorregulación de las arteriolas miocárdicas, esto significa que se mantiene el sistema protector de redistribución de flujo, el cual produce vasodilatación de los vasos que se encuentran en áreas del corazón que están sufriendo. Este mecanismo está determinado por la liberación de sustancias vasoactivas como el NO endógeno y otros metabolitos como la adenosina. Con el uso de otros antianginosos vasodilatadores como los Ca-antagonistas no se respetan la autorregulación causando así *robo coronario*.

A las concentraciones que se utilizan los nitratos se produce poco efecto sobre la poscarga (determinada por la resistencia vascular periférica), aunque puede producir vasodilatación arteriolar en rostro y/o meninges provocando rubor y cefalalgia intensa. A concentraciones mayores se produce estancamiento venoso y dilatación arteriolar intensa con síntomas y signos de hipotensión, como ser palidez cutánea, mareos, síncope y activación simpática refleja compensadora, con aumento de la frecuencia cardíaca, inotropismo y vasoconstricción periférica. Todo esto agrava la isquemia en vez de mejorarla, ya que se aumenta el VMO.

Por otra parte, también se produce relajación de otros músculos lisos como el bronquial y el biliar (en menor medida el digestivo, ureteral y el uterino).

Prototipos

- Nitroglicerina (NTG)
- Dinitrato de isosorbide
- Otros

Cinética

Los nitratos tienen un metabolismo de 1° paso muy importante, por lo cual su administración oral no es la preferida. Se los puede administrar por vía sublingual (la más utilizada), vía parenteral, vía transdérmica, y por último vía oral. Al administrarlos por vía sublingual logran los efectos farmacológicos más rápidamente.

- *Vía sublingual*: se absorbe rápidamente por mucosa, y a través de las venas reninas, se dirige a la yugular interna, para llegar luego a la vena cava superior y así al corazón (de este modo evade el alto metabolismo de 1° paso). La latencia de su efecto es de 1-2 minutos, la duración de 1 hora con nitroglicerina y de hasta 5 hs. con dinitrato de isosorbide. Se utiliza

esta vía para los ataques agudos o de manera profiláctica ante un esfuerzo inminente.

- *Vía intravenosa*: tiene la ventaja de poder ser controlada la administración de manera más exacta, y posee una latencia y duración del efecto similar a la vía sublingual. Se la utiliza para tratar cuadros isquémicos agudos, siempre en unidad de cuidados intensivos.
- *Parche transdérmico*: se lo utiliza en menor medida que las otras vías, ya que la tolerancia a esta medicación con el uso prolongado limita su acción. Posee una latencia de 1 hora y una duración del efecto de 8 hs. Para evitar la tolerancia, se los administra solamente de día y se suspenden de noche, momento en el cual el sujeto duerme y no se producen esfuerzos físicos y el VMO es mínimo. Por lo general se los prescribe a pacientes con enfermedad severa.
- *Vía oral*: esta vía, igual a la anterior, se la utiliza para pacientes con enfermedad avanzada. Tiene una biodisponibilidad muy baja. La latencia es de 2 hs. y la duración de 6 hs.

Tolerancia-Dependencia

La exposición ininterrumpida a nitratos causa reducción de la magnitud de sus efectos farmacológicos. Ésta puede evitarse eficazmente interrumpiendo el tratamiento 8 a 12 h/día (durante la noche como vimos antes).

Por otra parte, una vez que aparece tolerancia, puede desencadenarse angina de rebote al suspender bruscamente la administración, ya que la tolerancia va siempre de la mano de dependencia.

Flujo coronario, isquemia e infarto

El corazón posee menor suministro sanguíneo, en relación a su consumo de oxígeno, que la mayoría de los órganos. El flujo coronario es regulado principalmente por:

- Factores físicos, incluyendo la presión transmural durante la sístole.
- Metabolitos vasodilatadores.

La isquemia coronaria crónica habitualmente se debe a aterosclerosis y causa dolor anginoso. La isquemia aguda suele deberse a trombosis y puede producir infarto de miocardio.

El espasmo coronario causa, en algunos casos, angina variante.

La isquemia produce una sobrecarga de calcio celular que puede ser causa de:

- Muerte celular.
- Aparición de arritmias.

Efectos adversos

Se producen bastante frecuentemente, pero no son indicativos de suspender la medicación.

- Cefalea intensa (por vasodilatación de vasos meníngeos).
- Rubor facial (por vasodilatación de vasos cutáneos de la cara).
- Hipotensión ortostática (por excesivo efecto terapéutico, disminuyendo demasiado el retorno venoso, por lo que se recomienda administrarlo con el paciente acostado).
- Mareos y síncope.
- Empeoramiento de la angina (se produce por administrar dosis demasiado altas que causan vasodilatación arteriolar, hipotensión y activación simpática refleja, aumentando el VMO).

Bloqueantes de los canales de calcio

Son un grupo estructuralmente heterogéneo de fármacos, ampliamente usados en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como la cardiopatía isquémica, hipertensión arterial y arritmias supraventriculares entre otras.

Prototipos

Muchas drogas están aprobadas para el uso clínico, pero las más importantes son el **Verapamil**, el **Diltiazem** y las Dihidropiridinas: **Nifedipina** y **Amlo-dipina**.

Mecanismo de acción

Estas drogas bloquean los canales de Ca^{2+} tipo L del músculo liso y cardíaco. Este bloqueo se asemeja al de los canales de Na^+ por anestésicos locales: los fármacos actúan desde el lado interno de la membrana y se fijan eficazmente a los canales que están inmersos en membranas despolarizadas. Esto tiene como consecuencia una notable disminución en la corriente de Ca^{2+} transmembrana, relacionada en el músculo liso con una relajación prolongada, y en el tejido cardíaco con un decremento de la contractilidad, una caída en la frecuencia del ritmo del nodo Sinusal y el descenso en la velocidad de conducción del nodo A-V.

Efectos farmacológicos

Sobre los vasos sanguíneos: producen relajación del músculo liso arterial (incluidas las coronarias) que tiene como resultado la vasodilatación. Al nivel venoso no se ve el mismo efecto ya que estos vasos poseen poco tejido muscular en sus paredes.

Sobre el corazón: reducen la entrada de Ca^{2+} mediada por el canal lento, produciendo un efecto inotrópico negativo directo. Sin embargo, las dihidropiridinas, generan una vasodilatación tan eficaz que se desencadena una respuesta simpática mediada por el barorreflejo, que oculta el efecto inotrópico negativo y acelera la frecuencia cardíaca. En cambio sobre el sistema de conducción, en particular en los nodos Sinusal y A-V (donde la despolarización espontánea depende fundamentalmente de la corriente entrante de Ca^{2+}), la Nifedipina y la Amlodipina afectan poco. Esto se debe a que a pesar de reducir la corriente de entrada de Ca^{2+} , no alteran el tiempo de recuperación del canal. Al contrario, el Verapamilo sobre todo y el Diltiazem, reducen la corriente de entrada y elevan el tiempo de recuperación del canal, produciendo así un bloqueo dependiente de la frecuencia (*de uso*), lo que descende la frecuencia cardíaca (cae la frecuencia en el nodo sinusal y la velocidad de conducción A-V); efecto muy útil en el tratamiento de las taquiarritmias supraventriculares.

Efectos hemodinámicos: Todas estas drogas producen vasodilatación coronaria y reducen la presión arterial. La Nifedipina es el vasodilatador más potente del grupo, produciendo este efecto a concentraciones mucho menores que las requeridas para afectar la conductividad y el inotropismo cardíaco. Sin embargo este efecto se ve disminuido por la gran descarga simpática que produce la caída de la presión arterial, por lo que no se modifica ni el inotropismo ni la frecuencia cardíaca.

Efecto	Verapamil	Diltiazem	Dihidropiridinas
Vasodilatación	xx	x	xxxxx
Disminución FC	xxx	xx	x
Depresión nodo A-V	xxxx	xxx	xx

Tabla 3: Comparación de los Ca-antagonistas

La Amlodipina es una dihidropiridina de acción prolongada y absorción lenta con un tiempo de vida media de hasta 50 horas. Su perfil hemodinámico es similar al de la Nifedipina solo que causa menos taquicardia refleja, quizás por sus concentraciones plasmáticas más estables.

El Verapamilo es un vasodilatador menos potente que la Nifedipina, por lo tanto causa una menor respuesta simpática. Por otra parte deprime mucho más el tejido cardíaco a dosis terapéuticas, por lo que reduce la presión arterial sin aumentar la frecuencia cardíaca y con inotropismo apenas conservado o levemente disminuido (el Verapamil está contrain-

dicado en la Insuficiencia Cardíaca Congestiva por déficit sistólico), todo esto reduce notablemente el consumo miocárdico de oxígeno.

El Diltiazem es menos vasodilatador que el verapamil y causa una caída de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca sin alterar demasiado el inotropismo (es menos miocardio-depresor que el Verapamil, pero se puede decir que sus acciones son similares).

Resumiendo: tanto el Verapamil como el Diltiazem reducen la poscarga, la frecuencia cardíaca y el inotropismo, por lo que cae el consumo miocárdico de oxígeno, efecto favorable en el tratamiento de la cardiopatía isquémica.

Cinética

Se dan tanto por vía oral –aunque sufren metabolismo de primer paso por el hígado– como por vía endovenosa. En general, sus tiempos de vida media son cortos (1-10 h). Son metabolizados en el hígado, por lo que hay que tener cuidado en insuficientes hepáticos.

Efectos adversos

- Vasodilatación excesiva (cefaleas, rubor, hipotensión, síncope)
- Edemas (pulmonar o periféricos)
- Empeoramiento de la isquemia cardíaca por *robo coronario*
- Exantemas, somnolencia, tos, sibilancias, etc.
- Reflujo gastroesofágico (por relajación del esfínter esofágico inferior) y estreñimiento (efecto no deseable más importante del Verapamil).
- Bradicardia, paro sinusal y bloqueo A-V. También puede aparecer agravamiento o aparición de una Insuficiencia Cardíaca por inotropismo exageradamente negativo (sobre todo cuando se los usa junto con β -bloqueantes)

Indicaciones

Los Bloqueantes de los canales de Ca^{2+} son útiles en la Angina Variante (al producir vasodilatación coronaria), así como en la Angina Estable (al reducir el consumo miocárdico de oxígeno), solamente en pacientes resistentes a la terapia con β -bloqueantes y nitritos (nunca dar dihidropiridinas). Al tener efectos cronotrópicos y dromotrópicos negativos son útiles en arritmias supraventriculares. Por último, la Nifedipina se utiliza en las urgencias hipertensivas.

Fármacos antiarrítmicos

Principios de Electrofisiología

Las células cardíacas se despolarizan y repolarizan para formar potenciales de acción cardíacos unas 60 veces por minuto. El flujo de iones cargados a través de las membranas celulares da como resultado corrientes iónicas que conforman los potenciales de acción cardíacos.

El potencial de membrana en reposo de las células cardíacas es de -90 milivoltios. A -90 mV los canales de Na^+ y Ca^{++} están cerrados, y el de K^+ está abierto pero el potasio no es impulsado ni hacia adentro ni hacia afuera.

Este gradiente de concentración entre el exterior y el interior es mantenido por:

- Bomba $Na^+ K^+$ ATPasa, que es la que saca 3 moléculas de Na^+ e introduce 2 moléculas de K^+ al interior.
- Cargas aniónicas fijas dentro de las células.
- Para el Ca^{++} por el transportador que saca Ca^{++} a cambio de Na^+ que entra.

En el corazón existen dos tipos de células, las de *conducción rápida* que son Na^+ dependiente (músculo auriculares y ventriculares y his purkinje) y las de

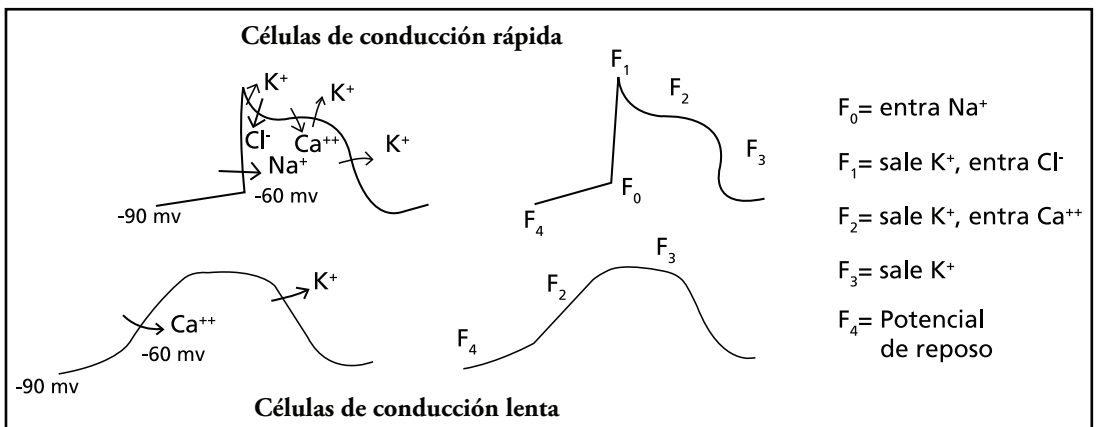


Figura 4: Células de conducción rápida y de conducción lenta

conducción lenta que son Ca^{++} dependientes (nódulo sinusal y aurículo-ventricular).

Refractariedad

El período refractario efectivo o absoluto es el intervalo mínimo entre dos respuestas de propagación. Depende:

- De la recuperación del canal de Na^+ , que a su vez depende del voltaje.
- De la geometría celular del corazón.
- De la recuperación del canal de Ca^{++} , que a su vez depende del tiempo.

Automatismo

Es la capacidad de generar espontáneamente un potencial de acción sin necesidad de un estímulo externo. Es mayor en el nódulo sinusal. Estas células pierden progresivamente su potencial de reposo hasta llegar a un valor crítico denominado potencial umbral (-60mV). La estimulación Beta aumenta el automatismo porque aumenta la pendiente de la fase 4. La acetilcolina (ACh) hiperpolariza la célula disminuyendo el automatismo.

Propiedades cardíacas

Inotropismo: fuerza de contracción

Dromotropismo: velocidad de conducción

Cronotropismo: frecuencia cardíaca

Batmotropismo: excitabilidad cardíaca

Mecanismos de las arritmias

Alteraciones de la formación del impulso:

1. Alteraciones del automatismo: por acción de diferentes estímulos; el automatismo del nódulo sinusal puede aumentar o disminuir originando taquicardia o bradicardia sinusal.
2. Actividad gatillada: durante la fase de repolarización, el potencial de acción puede presentar una oscilación, denominada *post potencial precoz*. Por ejemplo, taquicardia ventricular tipo torsión de puntas.

De igual forma, estas oscilaciones pueden producirse en forma tardía, *post potenciales tardíos*. Por ejemplo, intoxicación con digital.

Alteraciones de la conducción:

Algunos pacientes tienen haces anómalos que conectan directamente la aurícula y el ventrículo homolateral, llamado haz de Kent. Por ejemplo, Wolf Parkinson White que predispone a arritmias supra-ventriculares.

Reentrada:

Es el mecanismo más frecuente de la génesis de las arritmias. Por ejemplo, extrasístoles y taquicardia paroxística supraventricular (TPS).

Ritmo sinusal

Onda P (+) en DII y (-) en aVR

Frecuencia Cardíaca entre 60 – 100 lat/min

Cada onda P seguida de un complejo QRS con un intervalo PR de 0,12 – 0,20 segundos

Duración del QRS menor a 0,11 segundos

Clasificación de las arritmias

Acá se nombran las arritmias más frecuentes.

Regulares:

- *Alta frecuencia:*
taquicardia sinusal
taquicardia paroxística supraventricular (TPS)
taquicardia ventricular
aleteo
- *Baja frecuencia:*
bradicardia sinusal
bloqueo A-V

Irregulares:

Fibrilación auricular, extrasístoles, arritmia sinusal y fibrilación ventricular.

Las arritmias potencialmente fatales que requieren de desfibrilación: fibrilación ventricular y la taquicardia ventricular sin pulso.

Clasificación de los antiarrítmicos

Grupo I: bloqueantes de canales de Na^+ o estabilizadores de membranas.

- IA Quinidina
- IB Lidocaína y difenilhidantoína o fenitoína
- IC Flacainida y propafenona

Grupo II: bloqueantes Beta adrenérgicos.

- Beta bloqueantes con actividad estabilizadora de membrana (propranolol)

Grupo III: prolongación del potencial de acción, de la repolarización, mediante bloqueo de canales de K^+ .

- Amiodarona

Grupo IV: Bloqueante de canales de Ca^{++} .

- Verapamilo y Diltiazem

Quinidina (grupo IA)

Se extrae de la corteza de una planta llamada chinchona. Es un derivado de la quinina, un antipalúdico. Se la utiliza para conservar el ritmo sinusal en sujetos con aleteo o FA y para prevenir la recurrencia de taquicardia ventricular o fibrilación ventricular.

Efectos farmacológicos

Bloquea la corriente de Na^+ y múltiples corrientes cardíacas de K^+ .

Es un bloqueador de estado abierto de canales de Na^+ y produce un incremento de la duración del QRS. Al bloquear los canales de Na^+ da un incremento del umbral para la excitabilidad y disminuye la automaticidad. Es decir, se necesita un mayor estímulo para pasar los canales de Na^+ del estado de reposo al abierto.

Al bloquear los canales de K^+ prolonga los potenciales de acción en las células cardíacas. Prolonga la refractariedad en casi todos los tejidos.

La quinidina también produce bloqueo alfa-adrenérgico e inhibición vagal (vagolítico), de este modo al usarla endovenosa produce hipotensión y taquicardias notorias, respectivamente. Por lo tanto los efectos electrofisiológicos son:

- Depresión de la fase 0
- Enlentecimiento de la fase 3
- Prolongación del PR y del QT y ensanchamiento del QRS.

Es dromotrópico, cronotrópico y batmotrópico negativo, aumenta el PRE, da hipotensión y taquicardia.

Farmacocinética

Se administra por *vía oral*; su vida media es de 6 horas. La eliminación es por metabolismo hepático mediante n-acetil transferasa (80%); es una base débil por lo que su depuración renal aumenta con la acidificación de la orina; se transporta unida a la albúmina y glucoproteína alfa ácida.

Efectos adversos

No cardíacos:

Tipo B (no depende de la dosis)

- Diarreas, se deben tratar por la hipokalemia y potenciar una arritmia. Se ve en 50%.
- Náuseas y vómitos
- Reacciones inmunitarias, como plaquetopenia, hepatitis, lupus

Tipo A (dosis dependiente)

- Cinchonismo: cefaleas tinitus hipotensión, alucinaciones, vértigo

Cardíacos: prolongan el QT y predisponen a taquicardias ventriculares polimorfas (torsión de punta); es dosis dependiente. 2-8%

Puede exacerbar una ICC.

Taquicardia letal por efecto anticolinérgico a nivel del nódulo AV.

Contraindicaciones

Bloqueo AV - Púrpuras alérgicas - Intoxicación digitalica - ICC - Hipotensión
Embarazo - Enfermedad del NS.

Interacciones

Es un potente inhibidor microsomal de la citocromo P450 y disminuye el metabolismo.

Desplaza a la digoxina de su unión a proteínas plasmáticas por lo que eleva la C_p de la misma. Si se administra junto con anticoagulantes orales aumenta el tiempo de protrombina.

Aplicaciones terapéuticas

Arritmias supraventriculares, taquicardia, FA y aleteo.

Lidocaína (grupo IB)

Es un anestésico local que, utilizado por vía endovenosa, también es útil para las arritmias ventriculares de reentrada, especialmente las causados por un IAM, toxicidad digitalica y cirugía a corazón abierto.

Efectos farmacológicos

Bloquea los canales de Na^+ cardíacos tanto abiertos como inactivados. La recuperación luego del bloqueo es muy rápida. Es inútil para tratar arritmias auriculares.

La lidocaína disminuye la automaticidad al reducir la pendiente de la fase 4 y alterar el umbral para excitabilidad. No modifica el PR, ni el QRS; no hay alteración del QT.

También afecta poco o nada las funciones hemodinámicas, aunque se han informado casos de exacerbaciones de ICC luego de su uso.

Farmacocinética

Se da en forma endovenosa, en bolo con saturación y luego con mantenimiento intermitente. Vida media de 8 minutos con rápida distribución desde el compartimento central a los tejidos periféricos. Se metaboliza en el hígado y su tiempo de eliminación es de 100 minutos.

Efectos adversos

Los efectos tóxicos centrales aparecen a Cp más bajas que los cardíacos.

En el SNC primero excita y luego deprime, produce nistagmus (signo temprano), somnolencia, convulsiones, inquietud, confusión.

Después afecta el corazón, con paro cardiorrespiratorio o arritmias graves.

Flecainida (grupo IC)

Se prescribe para conservar el ritmo sinusal en personas con arritmias supraventriculares, incluso FA en quienes no hay cardiopatía estructural.

Efectos farmacológicos

Bloquea los canales de Na⁺ y de K⁺ por lo que prolonga el potencial de acción. El PR, QRS, y el QT se alargan.

Farmacocinética

Se administra por vía oral. Su vida media es de 15 hs. Se elimina por riñón.

Efectos adversos

Arritmias, alteraciones visuales, calambres, exacerbación de ICC, cefaleas, náuseas y vómitos.

Propranolol (grupo II)

Los beta bloqueantes se usan para el tratamiento de arritmias ventriculares inducidas por catecolaminas y también en arritmias supraventriculares de reentrada, no las suprime pero las compartimentaliza, porque bloquea el nódulo AV.

Generalmente se usa un beta bloqueante con actividad estabilizadora de membrana (apertura de canales de K⁺ y evita la entrada de Na⁺ y Ca⁺⁺ a la célula) como el propranolol.

Efectos farmacológicos

Es un beta bloqueante no selectivo, bloquea receptores β_1 y β_2 .

Es dromotrópico, cronotrópico y batmotrópico negativo. También aumenta el PRE porque bloquea el nódulo AV. Disminuye el automatismo, aplanar la pendiente de la fase 4.

Farmacocinética

Se usa por vía oral o endovenosa. Se metaboliza en el hígado (citocromo P450). Vida media de 4 hs. Tiene una biodisponibilidad del 25%.

Amiodarona (grupo III)

Se la usa para el tratamiento de arritmias supraventriculares y ventriculares. Es un análogo estructural de la hormona tiroidea T3. La amiodarona es muy lipófila, se concentra en muchos tejidos, y se elimina con extrema lentitud. También se la usa para el tratamiento de las arritmias inducidas por Chagas.

Efectos farmacológicos

Su mecanismo de acción principal es la prolongación de la repolarización o fase 3, ya que prolonga el potencial de acción y el período refractario efectivo. Esto se debe al bloqueo de los canales de potasio. También presenta cierto efecto betabloqueante y depresor de la fase 0. Hay que tener cuidado en la ICC porque la puede empeorar. También se vio que tiene un efecto vasodilatador periférico y coronario. Sobre el ECG produce: una reducción de la frecuencia cardíaca (bradicardia sinusal), una prolongación del PR y del QT, aparición de ondas U.

Farmacocinética

Se puede administrar por vía oral y endovenosa. VO: La absorción es lenta y escasa; la biodisponibilidad es del 30%. El efecto se ve en unas semanas después de la dosis y persiste por 20 días o más. La vida media es de 25 a 60 días. El metabolismo es hepático, se fija en muchos tejidos y puede acumularse.

Efectos adversos

Hipotensión generada por la vasodilatación y depresión miocárdica. Al nivel del aparato respiratorio produce: fibrosis pulmonar (es el efecto adverso más grave pero es infrecuente). Intersticiopatía como neumonitis, que es por el solvente de la amiodarona.

En el aparato digestivo puede provocar náuseas, vómitos y alteraciones hepáticas serias.

En el corazón: arritmias por prolongar el QT (torsión de punta) bloqueos, bradicardia, puede descompensar una ICC. En piel produce fotodermatitis y coloración gris azulada.

Alteraciones tiroideas como hipotiroidismo porque inhibe la 5-desyodinasas e hipertiroidismo por

que es análoga de la T3. Microdepósitos corneanos, neuropatía periférica y aumento de la LDL.

Aplicaciones terapéuticas

- Wolf-Parkinson-White y Chagas.
- En la taquicardia o fibrilación ventricular (proflaxis)

Contraindicaciones

Hipersensibilidad, embarazo, bloqueo A-V, en la ICC, hipertiroidismo.

Verapamilo (grupo IV)

Es de elección en el tratamiento de arritmias supra-ventriculares de alta frecuencia.

Efectos farmacológicos

Bloquea los canales de Ca^{++} tipo *L* y produce cronotropismo, dromotropismo e inotropismo negativo. También es levemente vasodilatador por lo que genera activación simpática refleja. Éste oculta los efectos cronotrópicos negativos y la frecuencia cardíaca se mantiene. Su efecto dromotrópico negativo (prolonga el período refractario) permite reducir el paso de impulsos de la aurícula a ventrículo durante una taquicardia supraventricular.

Efectos adversos

Hipotensión, ICC, bradicardia, bloqueo A-V, constipación, rubor.

Otros antiarrítmicos

Isoproterenol: agonista beta no selectivo; se usa para bradicardia sinusal.

Atropina: es un anticolinérgico; se usa para los bloqueos A-V provocados por drogas o estimulación parasimpática, y para la bradicardia.

Digoxina: para la fibrilación auricular en el ICC.

Adenosina: se usa por vía endovenosa para el tratamiento de la taquicardia paroxística supraventricular. No se usa en el asmático por la disnea que produce.

Diuréticos

Son un grupo de fármacos capaces de aumentar el volumen urinario y, a la vez, modificar la excreción de diversos electrolitos.

En el organismo, el NaCl es el principal determinante del volumen extracelular, y casi todas las

aplicaciones clínicas de los diuréticos se dirigen a reducir dicho volumen. Sin embargo, su efecto es finito y limitado, ya que el organismo pone en juego mecanismos compensatorios que equilibran la excreción de Na^+ , fenómeno conocido como *adaptación al diurético*. Estos mecanismos compensadores, o de freno, incluyen la activación del sistema nervioso simpático y del eje de renina-angiotensina-aldosterona, decremento de la presión arterial (que reduce la natriuresis mediada por presión), hipertrofia de las células epiteliales renales, incremento de la expresión de transportadores y quizás alteraciones de las hormonas natriuréticas como el péptido natriurético auricular.

Se pueden clasificar según el sitio principal de acción, por su mecanismo de acción y por su estructura química.

1. Inhibidores de la enzima Anhidrasa Carbónica.
2. Diuréticos de Asa o de *Techo Alto*.
3. Diuréticos Tiazídicos.
4. Diuréticos ahorradores de potasio.
5. Diuréticos Osmóticos.

Todos los diuréticos, excepto la Espironolactona (ahorrador de K^+), necesitan alcanzar la luz tubular donde actúan por mecanismos fisico-químicos inespecíficos o uniéndose a receptores específicos a los que inhiben.

En líneas generales podemos decir que:

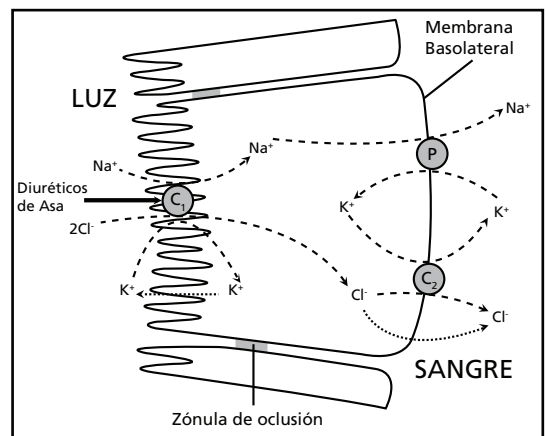


Figura 5: Mecanismo de acción de los diuréticos de Asa. La bomba de Na^+ (P) es el mecanismo principal de transporte activo primario. Na^+ , K^+ y Cl^- entran por un sistema de cotransporte (C_1), inhibible por los diuréticos de techo alto. El Cl^- sale de la célula por difusión pasiva (líneas punteadas) como por un sistema de cotransporte electroneutral K^+/Cl^- (C_2). Por otra parte, algo del potasio sale también por difusión pasiva.

- La potencia natriurética es mayor cuanto más cerca del glomérulo actúe (hay más sodio disponible).
- La eliminación de agua y de iones es mayor si la droga inhibe sistemas de transporte tubular antes que a una enzima.
- Los diuréticos de asa y los tiazídicos envían al túbulo distal grandes cantidades de sodio, lo cual genera depleción de potasio.
- Estas drogas son filtradas por el glomérulo y además son secretadas por un sistema de ácidos del túbulo contorneado proximal y por esta razón interaccionan con otras sustancias y drogas que también utilizan dicho sistema.

Diuréticos de Asa o de Techo Alto

Son los diuréticos más eficaces ya que el asa ascendente gruesa reabsorbe normalmente hasta el 25% del filtrado glomerular, y los segmentos distales carecen de capacidad para reabsorber el líquido por ella rechazado.

Prototipo: Furosemida

Mecanismo de acción

Inhiben el simportador $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ ubicado en la membrana luminal del epitelio de la rama ascendente gruesa, produciendo disminución de la absorción de Na^+ , K^+ y Cl^- , así como también la disminución de la absorción de Ca^{+2} y Mg^{+2} al producir una caída en la diferencia de potencial transepitelial dejando la luz positiva con respecto al espacio intersticial.

Tienen efectos hemodinámicos directos como el incremento de la capacitancia venosa con la consiguiente venodilatación, reducción del retorno venoso y la presión tele diastólica del ventrículo izquierdo, haciéndolos útiles en pacientes con edema agudo de pulmón. Por otra parte, reducen la resistencia vascular renal (acción mediada por la prostaglandina E_2) inhibiendo la enzima encargada de la destrucción de dicha sustancia.

Farmacocinética

La absorción por vía oral es cercana al 50% y tiene una vida media de 2 horas. La mitad de la droga se elimina sin modificaciones por orina y la otra mitad sufre biotransformación hepática. Se une fuertemente a las proteínas plasmáticas (90% de unión a la albúmina) y alcanza su sitio de acción al ser secretada por el sistema de transporte de ácidos orgánicos del túbulo contorneado proximal.

Efectos adversos

El principal efecto adverso es la depleción de volumen con hipotensión y síncope. También puede aparecer hipocalcemia por el aumento del flujo tubular distal y por el aumento de los niveles de sodio en dicha parte del nefrón (en dosis bajas, es menos frecuente que con tiazidas).

La alcalosis metabólica aparece por el aumento de la excreción de protones y por el aumento de la reabsorción de bicarbonato.

Puede aparecer ototoxicidad (ésta última secundaria a la alteración de los líquidos endolinfáticos) si se combina con otros fármacos como los aminoglucósidos.

Existen también alteraciones metabólicas como hiperglucemia, hiperuricemia y dislipidemia.

Otros efectos como las reacciones de hipersensibilidad y la disfunción sexual son frecuentes en tratamientos prolongados.

Están contraindicados en el embarazo.

Interacciones

- AINEs, el probenecid y los betalactámicos compiten por el mecanismo de excreción de ácidos, por lo que disminuyen el efecto diurético de la furosemida.
- Aminoglucósidos: Se potencia la ototoxicidad.
- Litio: la furosemida reduce su depuración renal por lo que puede aparecer toxicidad por Litio.
- Anticoagulantes Orales: Aumentan su fracción libre por ser desplazados de las proteínas plasmáticas por la furosemida.

Indicaciones

Edema Agudo de Pulmón: El efecto inicial consiste en la reducción de la precarga por venodilatación, reducción de la presión capilar y la presión en las cavidades derechas. Con el tratamiento crónico aparece activación simpática y del sistema renina-angiotensina que disminuye la venodilatación.

Insuficiencia Cardíaca: En pacientes que tienen signos de sobrecarga de volumen se pueden utilizar estos diuréticos, pero siempre teniendo en cuenta que pueden provocar una activación simpática y del eje renina-angiotensina, con la consiguiente retención hidrosalina y posible falla de bomba.

Edema de origen Hepático.

Síndrome de Secreción Inadecuada de Hormona Anti-diurética (SSIADH).

Diuréticos Tiazida y similares

Son diuréticos de eficacia moderada ya que la carga filtrada que llega al túbulo contorneado distal en condiciones normales es de alrededor del 10% del filtrado.

Como los inhibidores de la anhidrasa carbónica y la furosemida son sulfonamidas.

Su prototipo es la Hidroclorotiazida, pero también existen otros como la Clortalidona y la Indapamida (éstos últimos son quinazolinas). (Figura 6)

Mecanismo de acción

Son inhibidores del cotransporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ en el túbulo contorneado distal. También se postula que son inhibidores débiles de la anhidrasa carbónica y producen la inhibición de la captación renal de ácidos grasos.

La Indapamida es diferente ya que genera vasodilatación arteriolar muy notable al inhibir el transporte transmembrana de Ca^{+2} y al aumentar los niveles de prostaglandina E_2 . Además, casi no se acumula en la Insuficiencia Renal y no altera el perfil lipídico ni la tolerancia a la glucosa.

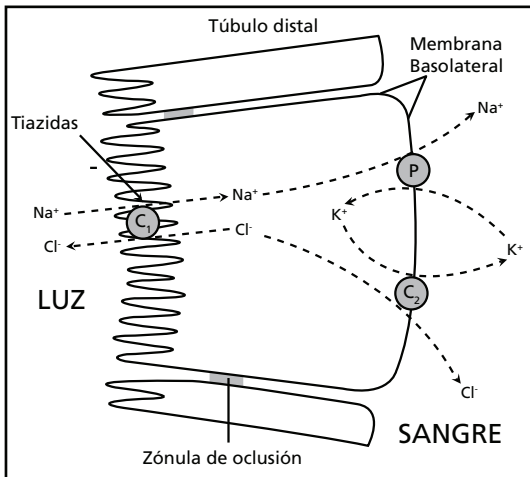


Figura 6: Mecanismo de acción de los diuréticos Tiazídicos. La bomba de sodio (P) de la membrana basolateral es el mecanismo primario de transporte activo. El Na^+ y el Cl^- entran mediante un cotransportador electro-neutro (C_1). Parte del K^+ es transportado fuera de la célula por un portador de cotransporte con Cl^- (C_2) y otra parte difunde al exterior libremente (no mostrado).

Otros efectos renales

Estos fármacos aumentan la reabsorción distal de Ca^{+2} por mecanismos desconocidos, también producen la reabsorción de bicarbonato y fosfatos (ya que son

inhibidores de la AC) y ejercen efecto calurético por mecanismos similares a los de los diuréticos de asa.

Farmacocinética

Sólo se administran por vía oral y tienen una biodisponibilidad alta. Al igual que los de asa tienen alta afinidad por las proteínas plasmáticas (95% de unión) y para llegar al sitio de acción deben ser filtrados o secretados por el sistema secretor de ácidos.

Su vida media varía según el fármaco (Hidroclorotiazida: 2,5 horas; Indapamida: 20 horas; Clortalidona: 44 horas).

Efectos adversos

El más común es la hiponatremia, que aparece en pacientes ancianos y es dosis-dependiente. La hipocalcemia es más frecuente con estas drogas que con dosis bajas de furosemida, mientras que la hipomagnesemia es menos frecuente. Puede aparecer alcalosis metabólica por barrido de protones en el nefrón distal, como también hiperglucemia y trastornos del perfil lipídico.

Otros efectos como reacciones de hipersensibilidad, alteraciones neurológicas (como parestesias y cefaleas), alteraciones gastrointestinales y sexuales, son muy infrecuentes.

Interacciones

Reducen los efectos de las sulfonilureas, insulina y uricosúricos, así como también la depuración de Litio. Aumentan el riesgo de torción de punta si se los combina con Quinidina (además la hipopotasemia aumenta el riesgo de otras arritmias).

Indicaciones

Edema de origen Cardíaco, Hepático o Renal.

Hipertensión Arterial: Su efecto a largo plazo se debe a una acción relajante vascular.

Diabetes Insípide Nefrógena

Litiasis renal por Hipercalciuria Idiopática.

Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica

Se trata de fármacos derivados sulfonamídicos como Acetazolamida, Metazolamida y Diclorfenamina.

Su potencial diurético es reducido ya que la gran carga no reabsorbida en el Túbulo Contorneado Proximal es manejada cómodamente por el asa ascendente gruesa.



Mecanismo de acción

La anhidrasa carbónica es una enzima ampliamente distribuida en distintos tejidos que cataliza en forma reversible la conversión de Ácido Carbónico en Dióxido de Carbono y agua. En el riñón se encuentra tanto en el citoplasma como en el ribete en cepillo de la membrana luminal.

El principal mecanismo de entrada del ión sodio a la célula es a través de un contratransporte $\text{Na}^+\text{-H}^+$. Este sistema funciona por el gradiente de Na^+ generado por la $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa basolateral y la formación de H^+ por la anhidrasa carbónica citoplasmática.

La Acetazolamida inhibe reversiblemente la anhidrasa carbónica limitando la formación de H^+ y, en consecuencia, inhibiendo el contra transporte. Todo esto lleva a la disminución de la entrada de sodio, potasio y sobre todo de bicarbonato a la célula, lo que conduce a una acidosis metabólica hiperclorémica con pH urinario alto.

En el ojo producen una disminución de la producción de humor acuoso por lo que cae la presión intraocular. Además, se disminuyen la incidencia de convulsiones y la secreción de ácido gástrico.

Farmacocinética

Tiene muy buena biodisponibilidad oral, una elevada unión a proteínas plasmáticas (95% de unión) y una amplia distribución tisular. Se excreta por orina sin modificar (por el sistema de excreción de ácidos orgánicos).

Efectos adversos e interacciones

Son infrecuentes; sin embargo, como cualquier sulfonamida, puede causar depresión de la médula ósea, cristaluria con IRA, y reacciones de hipersensibilidad. Por otra parte, a dosis tóxicas aparece somnolencia y parestias, y encefalopatía amoniacal. No se debe utilizar en el embarazo.

Indicaciones

La principal indicación de los inhibidores de la anhidrasa carbónica es el glaucoma de ángulo abierto crónico en asociación con drogas mióticas. También se lo puede utilizar para alcalinizar la orina en la intoxicación por aspirina y para tratar la alcalosis metabólica (al aumentar la excreción de bicarbonato).

Diuréticos Ahorradores de Potasio

Son diuréticos que actúan en el túbulo colector. Pueden clasificarse en dos grandes grupos farmacológicos:

- Luminales: **amiloride, triamtirene.**
- Basolaterales: **espironolactona.**

Ahorradores de Potasio Luminales

Su efecto diurético es muy débil (2% del filtrado glomerular). Su principal uso es el mantenimiento de la homeostasis del potasio durante el tratamiento crónico con otro diurético. También son usados en el Síndrome de Liddle (activación no hormonal de los receptores de aldosterona).

Mecanismo de acción

En condiciones normales, el canal de sodio que se encuentra en la membrana luminal de las células principales del túbulo colector permite el pasaje de sodio desde la luz tubular al interior celular, lo que crea una diferencia de potencial transepitelial con la luz negativa que favorece la excreción de potasio y protones.

Estos fármacos son bloqueadores del canal de Na^+ de la membrana luminal de las células principales del túbulo colector. Al anular el canal, la diferencia de potencial cae, reduciendo así la excreción de potasio y protones.

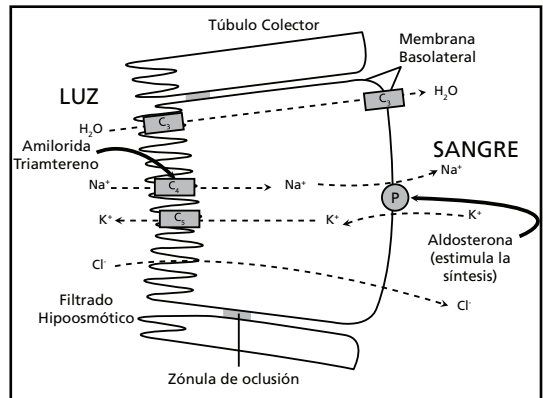


Figura 7: Mecanismo de acción de los diuréticos ahorradores de K^+ . Habitualmente estas células son impermeables al H_2O , por lo que es necesaria la presencia de poros que faciliten su difusión (C_3). La bomba de Na^+ (P) es la fuente principal de energía para el movimiento iónico. La aldosterona estimula la síntesis de bombas de Na^+ , mientras que la espironolactona antagoniza dicho efecto. La Amilorida y el Triamtereno inhiben la reabsorción de sodio (C_4) y la excreción de potasio (C_5).

Farmacocinética

El amiloride tiene una disponibilidad oral baja, un tiempo de vida media largo (20 h) y se elimina sin modificación por el riñón. El triamtirene tiene una buena disponibilidad oral, un tiempo de vida media

de 4 hs y su eliminación sigue dos pasos: primero sufre activación hepática y luego se elimina por riñón.

Ambos son bases orgánicas por lo que son secretadas a la luz del túbulo distal por un mecanismo activo denominado sistema secretor de bases orgánicas.

Efectos adversos

El más peligroso es la hipercalcemia, sobre todo si se están tomando otros diuréticos ahorradores de potasio, IECA, suplementos de potasio o si existe insuficiencia renal.

Otros efectos también frecuentes incluyen náuseas, vómitos, diarreas, cefaleas, calambres y alteraciones metabólicas y nefrolitiasis por precipitación de la droga, sobre todo luego de tratamientos prolongados (principalmente el triamtereno).

Ahorradores de Potasio Basolaterales

Como los otros diuréticos ahorradores de potasio, su eficacia diurética es mínima, dada la baja carga de sodio que maneja el túbulo colector. Su eficacia aumenta aún más (a diferencia de los otros ahorradores de potasio) en situaciones de hiperaldosteronismo.

La espironolactona se utiliza en combinación con otros diuréticos para evitar la hipocalemia, y en el tratamiento del hiperaldosteronismo primario y secundario a hipovolemia relativa.

Mecanismo de acción

Inhibe competitivamente la unión de la aldosterona con su receptor intracelular, impidiendo así la expresión de genes dependientes de la aldosterona. Estos genes determinan el aumento del número y la actividad de las bombas $\text{Na}^+\text{-K}^+$, así como también el número de canales luminales de sodio y potasio. Es el único diurético que no actúa desde la luz tubular. Sus efectos sobre la natriuresis son similares a los otros ahorradores de potasio.

Farmacocinética

Su disponibilidad oral es buena, su tiempo de vida media es corto (2 hs) y su eliminación se hace mediante el metabolismo hepático (recordar que es un esteroide), lo cual genera metabolitos activos que aumentan el tiempo de acción de la droga.

Efectos adversos

El más común y temible es obviamente la hipercalcemia, pero por su estructura esteroide, causa ginecomastia, pérdida de la libido, hirsutismo e irregularidades menstruales.

También pueden aparecer gastritis, úlcera, diarrea y alteraciones neurológicas (somnia, ataxia y confusión).

Diuréticos

Los diuréticos son fármacos que aumentan la excreción de sal y agua. Habitualmente (por ejemplo, en ausencia de diuréticos), se excreta menos del 1% del sodio filtrado. Los principales diuréticos son los "de Asa" y las "tiazidas". Los diuréticos de asa (por ejemplo, Furosemida) excretan hasta un 15-20% del sodio filtrado, con una producción de orina copiosa. Actúan inhibiendo al cotransportador $\text{Na}^+\text{/K}^+\text{/2Cl}^-$ ubicado en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Aumentan la pérdida de K^+ y Ca^{2+} . Los principales efectos indeseados son:

- Hipopotasemia
- Alcalosis metabólica
- Hipovolemia

Las tiazidas (por ejemplo, Hidroclorotiazida) son menos potentes. Actúan inhibiendo al cotransportador de $\text{Na}^+\text{/Cl}^-$ en el túbulo contorneado distal. Aumentan la pérdida de K^+ y reducen la de Ca^{2+} . Los principales efectos indeseados son:

- Hipopotasemia
- Alcalosis metabólica.

Los diuréticos ahorradores de potasio actúan en el túbulo colector por lo que son diuréticos muy débiles. El amiloride y el triamtereno actúan bloqueando los canales de Na^+ controlados por el mediador proteico aldosterona; mientras que la espironolactona es un antagonista del receptor de la aldosterona.

Drogas para el control de las dislipemias

Las dislipemias son alteraciones en los lípidos sanguíneos. Esta alteración favorece la patología cardiovascular, ya que aumenta la probabilidad de generar aterosclerosis en los vasos del organismo. Es un problema muy común en la sociedad occidental debido al tipo de alimentación que lleva, ya que consume gran cantidad de grasas saturadas y bajo porcentaje de vegetales y fibra dietaria.

Pueden dividirse en *Hipercolesterolemia*, que es la presencia de colesterol total por encima de 240 mg/dl (valor normal: hasta 200 mg/dl) y la *Hipertrigliceridemia*, que es la presencia de triglicéridos en plasma por encima de 200 mg/dl (valor normal: hasta 150 mg/dl). A ésta última se la considera un factor de riesgo por sí misma, debido a su asociación con bajos niveles de colesterol HDL, aumento de los factores procoagulantes y aumento del colesterol LDL

formado en exceso debido a la gran cantidad de triglicéridos. Otra es la *Disbetalipoproteinemia o Hiperlipemia combinada*, que es la enfermedad hereditaria metabólica de lipoproteínas más común, y cursa con infartos agudos de miocardio a edades tempranas de la vida (se encuentra en un 2% de la población).

Cabe destacar que ciertas drogas producen alteraciones en los lípidos sanguíneos como los diuréticos tiazídicos, los β -bloqueantes, terapias con corticoides o estrógenos, etc. Así como enfermedades metabólicas también pueden cursar con dislipemias como la DBT, hipotiroidismo, Sme. nefrótico, etc.

Tratamiento de las dislipemias

El tratamiento de las dislipemias debe ser considerado como un tratamiento de una enfermedad crónica, por lo que requiere un seguimiento a largo plazo y una educación del paciente para un cambio del estilo de vida alimenticio, sobre todo.

La base del tratamiento se apoya en la *actividad física*, la *dietoterapia* junto con la pérdida de peso, el *tratamiento farmacológico* y la *educación*.

Nos dedicaremos fundamentalmente al tratamiento farmacológico.

Entre las drogas que tenemos para este tipo de patología se encuentran las **estatinas o inhibidores de la HMG CoA reductasa** (como el aterovastatin), los **fibratos** (como el gemfibrozil), los **secuestradores de ácidos biliares** (como la colestiramina) y el **ácido nicotínico**.

Inhibidores de la HMG CoA reductasa o estatinas

Prototipos

- **Aterovastatin**
- **Sinvastatin**
- **Lovastatin**

Son drogas ampliamente utilizadas ya que poseen alta eficacia para disminuir el LDL-colesterol y la morbimortalidad cardiovascular, y la baja prevalencia de efectos adversos. Constituyen el tratamiento primario de las dislipemias en las que predomina un aumento de las LDL.

Mecanismo de acción

Son inhibidores de la *3OHmetil glutaril-CoA reductasa*, enzima limitante de la tasa de biosíntesis de colesterol. De esta manera disminuyen el contenido intracelular de colesterol, por lo que los hepatocitos, a modo de respuesta, aumentan el número de receptores para LDL en la superficie celular, tratando

de internalizar los LDL circulantes. Con esto se incrementa la depuración plasmática de estas lipoproteínas. De este modo reducen en un 35% la Cp de LDL a dosis dependientes. La **sinvastatina** es el prototipo del grupo y uno de los fármacos más potentes y hasta dos veces más eficaz que la lovastatina, a este respecto. Además, reducen los triglicéridos y elevan un 10% las HDL. Actualmente se desarrolló un nuevo fármaco, la **aterovastatina**, el más eficaz para disminuir las LDL y triglicéridos, su principal efecto adverso son los trastornos gastrointestinales.

Aumentan su eficacia al combinarlos con resinas secuestradoras de ácidos biliares, ácido nicotínico o ambos, con efectos aditivos.

Cinética

Se los administra por vía oral, y debido a su alta extracción de primer paso su efecto principal se realiza en el hígado. Su eliminación es por metabolismo hepático y excreción biliar.

Indicaciones de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)

- Simvastatina y parvastatina reducen la morbimortalidad en pacientes adecuadamente seleccionados.
- Estos fármacos están indicados en pacientes con enfermedad aterosclerótica sintomática y en pacientes con mayor riesgo de cardiopatía isquémica debido a un aumento de la concentración de colesterol, especialmente si existen otros factores de riesgo para la aterosclerosis.
- En contraste con su utilidad en los pacientes heterocigotos con hipercolesterolemia familiar, la mayoría de las estatinas son ineficaces en los escasos pacientes con la forma homocigota de esta enfermedad, con incapacidad para producir receptores de LDL.
- El efecto indeseado principal es la miositis, que aunque rara, puede ser grave.
- En pacientes con enfermedad hepática las estatinas deben utilizarse con precaución (o no emplearse). Están contraindicadas durante el embarazo.
- Si se asocian a itraconazol o ciclosporina se aumenta el riesgo de miositis.

Efectos adversos

Son relativamente escasos y aparecen con poca frecuencia.

- Daño hepático, con tocamiento de las transaminasas (0,1% de los tratados). Las transaminasas vuelven a sus valores normales luego de suspender el fármaco.

- Miopatía, y rabdomiólisis manifiesta con aumento de la CPK, sobre todo cuando se combinan con ácido nicotínico, gemfibrozil o eritromicina. Debido a estos efectos adversos se deben controlar cada tres meses los valores de las transaminasas hepáticas y la CPK muscular.

Interacciones

Potencian los efectos de los anticoagulantes cumarínicos, en parte por desplazarlos de sus sitios de unión a proteínas plasmáticas.

Contraindicaciones

Están contraindicados durante el embarazo y la lactancia.

Resinas secuestradoras de Ácidos biliares

Este grupo de drogas se utiliza como coadyuvante de las estatinas. Poseen una efectividad intermedia y generan gran cantidad de efectos adversos gastrointestinales.

Prototipos

- Colestiramina
- Colestipol

Mecanismo de acción

Estos compuestos fijan ácidos biliares en la luz intestinal, impidiendo su reabsorción ileal, lo que favorece su excreción fecal. Al impedir el retorno de estos ácidos biliares al hígado, que son normalmente reabsorbidos en un 97%, generan un aumento de la conversión de colesterol hacia ácidos biliares. Esto lleva a que en los hepatocitos se aumente el número de receptores para LDL, con el fin de captar mayor cantidad de colesterol de la sangre, debido a la disminución de los esteroides intracelulares.

Todo esto produce un decremento de las Cp de LDL en un 20% en promedio. Este efecto se observa dos semanas luego de iniciado el tratamiento. Los primeros días se elevan las Cp de triglicéridos, por compartir vías metabólicas en la síntesis del colesterol, los cuales retornan a valores previos al tratamiento con el correr del tiempo. La Cp de HDL se ve incrementada en poca medida (alrededor de 5%).

Cinética

Se administran por vía oral. No se absorben y se excretan por completo por las heces.

Efectos adversos

Estas drogas no generan efectos adversos sistémicos ya que no son absorbidas (actúan en la luz intestinal), pero poseen gran cantidad de efectos indeseables gastrointestinales, por lo que su uso se ve limitado en gran parte de los pacientes.

Indicaciones de las resinas de intercambio iónico

- La colestiramina disminuye el LDL colesterol en plasma.
- Este fármaco se utiliza en combinación con una estatina, ya que presenta efectos sinérgicos cuando la respuesta a las estatinas ha sido inadecuada (principal indicación).
- También se usa en forma aislada en pacientes con aumento del colesterol pero con triglicéridos normales, y en los que existe alguna razón especial para no usar una estatina.
- Los efectos indeseados incluyen el sabor desagradable, trastornos gastrointestinales, aumento de triglicéridos séricos, y malabsorción de vitaminas y otros fármacos.

- Gastrointestinales, como meteorismo, malestar abdominal, estreñimiento, distensión abdominal, esteatorrea, flatulencias, etc.

	LDL	HDL	VLDL	Efectos adversos
Estatinas	↓35%	↑10%	↓	Miopatía, hepatotoxicidad
Colestiramina	↓20%	↑5%	↑	Gastrointestinales, estreñimiento, disminución de la absorción de otras drogas
Ácido Nicotínico	↓25%	↑40%	↓75%	Hepatotoxicidad, aumenta el riesgo de miopatía, hombre rojo
Gemfibrozil	↓20%	↑10-20%	↓importante	Aumentan el riesgo de miopatía y de litiasis renal

Tabla 4: Drogas utilizadas para el control de las dislipemias

- Pueden reducir la absorción de drogas y sustancias liposolubles como vitaminas A, D, E, K, glucósidos digitálicos, propanolol, furosemda, etc., por lo cual se las debe administrar separadas por tres horas con cualquier otra droga.
- Una desventaja es su insolubilidad en agua, y su textura arenosa, que las hacen desagradables para su ingestión.

Ácido Nicotínico

Esta vitamina del complejo B (vitamina B5) es hipolipemiente, pero dicha cualidad no se relaciona con su función vitamínica. Tiene principal importancia para el tratamiento de hipertrigliceridemia. Debido al gran porcentaje de pacientes que no toleran la medicación, esta droga posee un uso limitado.

Mecanismo de acción

No se conocen bien los mecanismos por los cuales actúa esta droga, pero se creería que reducen la producción de VLDL, por su capacidad de inhibición sobre la lipólisis, disminución de la síntesis de triglicéridos, etc. El descenso de las Cp de LDL se debería a la disminución primaria de las VLDL, y el aumento de las concentraciones plasmáticas de HDL aún no estaría completamente dilucidado.

Tiene la capacidad de reducir las Cp de VLDL en 75% y LDL en 25%, y elevar las de HDL en un 40%, por mecanismos distintos de los de las estatinas y resinas secuestradoras.

Indicaciones de los fibratos

- Los fibratos (por ejemplo, Gemfibrozil, fenofibrato) se administran por la noche o en dosis divididas durante el día. Existen menos evidencias de que mejoran la morbimortalidad cardíaca que la existente para las estatinas. Poseen un marcado efecto sobre las lipoproteínas plasmáticas en pacientes con triglicéridos notablemente aumentados (en los que las resinas están contraindicadas).
- Algunos médicos los utilizan en pacientes con dislipemias mixtas. Pero hay que tener especial cuidado en descartar el consumo excesivo de alcohol antes de comenzar el tratamiento. El fenofibrato tiene un efecto uricosúrico que puede ser beneficioso en los pacientes con hiperuricemia y dislipemia mixta coexistentes.
- Algunos especialistas los utilizan en combinación con otros hipolipemiantes en pacientes con dislipemia grave refractaria al tratamiento.

Cinética

Se la administra por vía oral y se absorbe rápida y totalmente gracias a su hidrosolubilidad. Se elimina en su mayor parte sin cambios por vía renal. Su tiempo medio es corto, por lo que se la debe administrar varias veces al día.

Efectos adversos

Hasta el 50% de los pacientes presentan efectos adversos, debiendo suspender el tratamiento.

- Rubor y prurito en cara y parte superior del tronco. Es el efecto adverso más frecuente y desaparece con el tratamiento prolongado; se alivia con aspirina.
- Efectos gastrointestinales como dispepsia, vómitos y diarrea (los cuales disminuyen al tomarlo con las comidas) y exacerbación de la úlcera péptica (estos pacientes están contraindicados).
- Elevación de las transaminasas hepáticas.
- Alteración de la tolerancia a la glucosa.
- Aumento de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico, por disminuir su excreción renal, con aumento de riesgo para gota.
- Aumento de riesgo de miopatía en pacientes tratados con estatinas.

Derivados del ácido Fíbrico

Se los utiliza para el tratamiento de la hipertrigliceridemia, al igual que el ácido nicotínico.

Prototipos

- Clofibrate
- Gemfibrozil

Mecanismo de acción

Producen un aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa, aumentando el clearance plasmático de VLDL, siendo éste su principal efecto. Además, producen una disminución de la síntesis hepática de triglicéridos.

De este modo disminuyen los triglicéridos hasta en un 50%, aumenta las HDL en un 10%, y disminuye las LDL en un 20%.

Cinética

Se los administra por vía oral, se distribuyen ampliamente en el organismo, su eliminación es por vía renal previo metabolismo hepático.

Efectos adversos

Son drogas generalmente bien toleradas, y muy pocos pacientes deben suspender el tratamiento.

- Los más frecuentes son los gastrointestinales, como náuseas, malestar, diarrea, etc. Disminuyen con el tratamiento prolongado.
- Predisposición a la formación de litiasis vesicular.

Interacciones

Desplazan a los anticoagulantes cumarínicos de sus sitios de unión a proteínas plasmáticas, por lo que aumentan su potencia, y elevan el riesgo de miopatía al combinarse con estatinas.

Contraindicaciones

No se lo debe usar en personas con disfunción hepática o renal grave, ni en pacientes con enfermedad preexistente de vesícula biliar.

Drogas utilizadas para la insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca es una de las principales causas de muerte y minusvalidez en países industrializados, y se encuentra entre los síndromes más frecuentes en la práctica clínica. Pese a los avances en la farmacoterapia de la insuficiencia cardíaca, su mortalidad asciende hasta el 50% a cinco años de iniciados los síntomas.

Antes de empezar a desarrollar específicamente la farmacoterapia de la insuficiencia cardíaca, debemos conocer por lo menos su clasificación, ya que el tratamiento va a variar según el caso:

- ICC por déficit sistólico
- ICC por déficit diastólico
- ICC global

Clasificación funcional de la ICC

Clase I: No hay limitaciones para la actividad física.

Clase II: Síntomas (disnea, fatiga o palpitaciones) frente a la actividad física ordinaria.

Clase III: Limitación marcada de la actividad física; los síntomas aparecen ante el menor esfuerzo.

Clase IV: Los síntomas aparecen en reposo.

La mayoría de los fármacos utilizados para tratar la insuficiencia cardíaca se han desarrollado en otros capítulos de esta obra (IECA, Diuréticos, β -bloqueantes, etc.), por lo que vamos a centrarnos en un grupo específico que son los Glucósidos Cardíacos, utilizados en la insuficiencia cardíaca debida a disfunción sistólica de grado III y IV.

Glucósidos cardíacos

El más utilizado es la Digoxina, mientras que la Digoxina y la Ubaína tienen indicaciones precisas.

Su estructura comprende un núcleo esteroideo con un grupo lactona en el C17 y uno o más residuos glucósidos en posición C3. Éstos últimos son los responsables de las propiedades farmacocinéticas de dichos fármacos.

En líneas generales, los glucósidos cardíacos tienen un efecto inotrópico positivo sobre el corazón produciendo una mejoría en la función ventricular (ver curva de función ventricular V_s/PFD).

Mecanismo de acción

Los mecanismos básicos de acción de los glucósidos cardíacos consisten en aumentar la actividad vagal e inhibir la bomba de $Na^+/K^+ATPasa$.

Estas drogas se unen reversiblemente a un sitio específico de la bomba del lado extracelular cuando ésta se encuentra en estado fosforilado. Esto genera un aumento del Na^+ intracelular con la consecuente disminución del gradiente de entrada de Na^+ y el enlentecimiento del intercambio Na^+/Ca^{+2} (mientras más pequeño sea el gradiente más lenta será la expulsión de Ca^{+2}).

El Ca^{+2} excedente se almacena en el retículo sarcoplasmático y es liberado durante la sístole, determinando así mayor número de fibras activadas y por ende mayor fuerza de contracción.

Por otra parte, el K^+ extracelular favorece la desfosforilación de la $Na^+/K^+ATPasa$, por lo que un aumento del mismo produciría una disminución de los efectos farmacológicos de la droga, o bien una disminución del K^+ extracelular podría potenciarlos.

Los Digitálicos producen además un aumento de la actividad vagal disminuyendo la conducción Aurículo-Ventricular (efecto beneficioso en la Insuficiencia Cardíaca con alta respuesta ventricular a la Fibrilación Auricular). En estas condiciones se produce un alargamiento en el período refractario del Nodo A-V, aumentando así el intervalo entre los impulsos y disminuyendo la frecuencia ventricular (cabe aclarar que no mejora la arritmia auricular), lo que lleva a una mejoría en la dinámica de llenado ventricular durante la diástole.

Propiedades farmacológicas

Sobre el potencial de acción (PA):

- Disminuye la duración del PA
- Aumenta la pendiente de la fase 4
- Disminuye el potencial de reposo
- Disminuye la velocidad de ascenso de la fase 0

Sobre el corazón: Producen un aumento del inotropismo (es su propiedad fundamental) al producir aumento en la velocidad de desarrollo de presión intra ventricular, aumento en la velocidad de eyección, acortamiento de la duración de la contracción y aumento de la presión sistólica máxima. En la ICC elevan el VMC por aumento del Vs y reducen los signos y síntomas de congestión (disnea, edemas, hepatomegalia, etc.) al disminuir la presión final de llenado diastólico y la presión venosa central (ver más abajo). Además, vemos cronotropismo negativo por acción depresora directa sobre el Nódulo Sinusal y dromotropismo negativo al aumentar el período refractario del Nódulo Aurículo-Ventricular. Por último, existe cierto aumento de la excitabilidad miocárdica en focos ectópicos favoreciendo las arritmias ventriculares cuando se llega a concentraciones tóxicas.

Sobre el volumen cardíaco: Producen una reducción del volumen de fin de sístole (por el inotropismo positivo) lo que lleva a una disminución global de los volúmenes cardíacos.

Sobre los vasos sanguíneos: Al producir una disminución del tono simpático y una activación parasimpática, encontramos vasodilatación y disminución de la resistencia periférica, lo que mejora mucho la cinética cardíaca.

Sobre el electrocardiograma: Luego de un tiempo de administrar la droga aparece un infra desnivel del ST y un aplanamiento o inversión de las ondas T; así como también alargamiento del segmento PR (expresión del dromotropismo negativo en el Nódulo AV) y acortamiento del intervalo QT (por aumento de la conducción a nivel del músculo ventricular).

Sobre el Sistema Nervioso Autónomo: Reducen las concentraciones plasmáticas de Adrenalina y Noradrenalina, y reducen la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (efecto parasimpatomimético).

En síntesis, las acciones cardiovasculares de la Digoxina pueden ser divididas en:

- *Directas:* dependen del bloqueo de la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPasa}$ (inotropismo positivo y acortamiento del PA).
- *Indirectas:* se hallan vinculadas con el aumento del tono vagal (parasimpático) y a la inhibición relativa del tono simpático (vasodilatación).

Toxicidad

Se ve favorecida por diferentes factores como:

- Alteraciones del medio interno (hipocalemia, hiponatremia, hipomagnesemia e hipercalcemia)
- Insuficiencia Renal Crónica
- Hipotiroidismo
- Administración de otros fármacos

- Alteraciones pulmonares
- Ancianidad

Debemos sospechar intoxicación con digitálicos en todo paciente que presente alguno de los siguientes signos o síntomas:

Alt. gastrointestinales: son los más frecuentes e incluyen anorexia, náuseas y vómitos, sialorrea y dolor abdominal.

Alt. cardíacas: son las más graves, aunque se presentan con menor frecuencia. Pueden aparecer arritmias, primero bloqueos y luego arritmias ventriculares (desde extrasístoles hasta fibrilación).

Alt. neurológicas: cefaleas, mareos, debilidad, somnolencia, confusión, etc.

Alt. visuales: visión borrosa, cromatopsia, diplopía.

Tratamiento de las alteraciones cardíacas:

- Internación en UTI
- Lidocaína para las arritmias ventriculares
- Atropina para los bloqueos
- CLK (EV muy cuidadosamente y bajo control ECG) para reducir la afinidad de la droga por la ATPasa
- Fracciones Fab de anticuerpos antidigital

Cinética

Tiene una absorción variable y una disponibilidad oral buena (70%). Su tiempo de vida media es de 36-48 hs. y se elimina sin modificación por el riñón (riesgo de intoxicación en IRC y ancianos). Presenta un gran volumen de distribución ya que se almacena en el músculo esquelético (V_d 4-7 l/kg). Por último tiene un rango terapéutico estrecho (1-1,5 ng/ml) por lo que debemos dosar los niveles plasmáticos de Digoxina en algunas situaciones especiales (embarazo, ancianidad, falta de respuesta o respuesta subóptima al tratamiento, etc.).

Interacciones

Antiácidos: Reducen un 25% la concentración plasmática de la digoxina.

Prpafenona, Quinidina, Verapamilo y Amiodarona: incrementan cerca de un 70% los niveles sanguíneos de la digoxina, al cambiar o modificar su depuración renal y/o el volumen de distribución.

Eritromicina, Tetraciclina y Omeprazol: aumentan cerca de un 60% los niveles de digoxina en sangre al aumentar la absorción de la misma.

Diltiazem y Nifedipina: aumentan las C_p de la digoxina.

Betabloqueantes: aumentan el riesgo de bloqueo por sus efectos crono-dromotrópicos negativos, además de antagonizar los efectos inotrópicos positivos.

Diuréticos no ahorradores de potasio: tienden a generar hipocalemia aumentando así el riesgo de intoxicación.

Indicaciones

Se usa para tratar la ICC con función sistólica deteriorada (GIII-IV) o bien ICC refractaria al tratamiento con diuréticos, IECA y betabloqueantes. También es útil en ICC con fibrilación auricular (reduce la conducción AV por lo que disminuye la respuesta ventricular a la estimulación del Nódulo Sinusal).

Contraindicaciones

- ICC de alto gasto (por ejemplo, sepsis, fistula AV, Beri-Beri)
- ICC por déficit diastólico (Miocardiopatía Hipertrofica, miocardiopatía hipertensiva, Estenosis Aórtica, etc.)
- ICC con función sistólica conservada
- ICC Grados I y II
- Disfunción ventricular asintomática

Usos clínicos de la Digoxina

Es el glicosido cardíaco de uso clínico más amplio. Sus indicaciones incluyen:

- Disminución de la frecuencia ventricular en la fibrilación auricular rápida.
- Tratamiento de la ICC en pacientes que permanecen sintomáticos a pesar del uso óptimo de diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Los efectos adversos incluyen náuseas, vómitos, arritmias cardíacas, confusión.

Se administran vía oral o, en situaciones urgentes, vía endovenosa.

Se eliminan por excreción renal teniendo un tiempo de vida media de 36 horas en pacientes con función renal normal, y considerablemente más larga en pacientes ancianos y en aquellos con insuficiencia renal franca, en los que se requiere ajustar la dosis.

Solamente en situaciones de emergencia se utiliza dosis de carga.

Posee una ventana terapéutica bien definida, pero es necesaria la determinación de la concentración plasmática solamente en situaciones de sospecha de toxicidad.

Las interacciones clínicamente importantes se producen con fármacos que reducen el K⁺ plasmático (por ejemplo, Diuréticos de asa) o que reducen simultáneamente la excreción de la digoxina y su unión a los tejidos (por ejemplo, Amiodarona, verapamilo, etc.).

Heparina

Es un anticoagulante inyectable de acción rápida que suele utilizarse en forma aguda para impedir la formación de trombos, sobre todo venosos.

Es una mezcla de glucosaminoglicanos de origen natural muy ácidos y de peso molecular variable (entre 5.000 y 15.000 D). Administrado en inyección subcutánea o infusión intravenosa continua, reduce la incidencia de trombosis de las venas profundas en los pacientes sometidos a cirugía general y en aquellos que se recuperan de un ACV o de un infarto de miocardio.

Mecanismo de Acción

Actúa de forma indirecta al unirse a la Antitrombina III (α -globulina que inhibe las proteasas de serina incluidos varios factores de la coagulación como el Xa y otros). Al unirse a esta proteína produce un cambio estructural de la misma favoreciendo la combinación más rápida entre trombina y antitrombina y acelerando así la inactivación de ésta última.

Efectos farmacológicos

Al actuar sobre la cascada de coagulación produce un efecto anticoagulante rápido, el cual puede ser evidenciado de inmediato tanto in vitro como en organismos vivos. Éste efecto se desvanece con la misma rapidez con la que apareció una vez terminada la administración de ésta droga, por lo que debe ser administrada en forma continua o a intervalos cortos.

Por otra parte la heparina produce un aclaramiento de los triglicéridos plasmáticos al provocar la liberación de lipoproteínlipasa; aumenta la cicatrización de las heridas térmicas, pero reduce la cicatrización de las heridas traumáticas; por último reduce el rechazo a trasplante al prevenir la Coagulación Intravascular Diseminada (CID).

Cinética

Se administra solamente por vía parenteral (subcutánea o endovenosa) ya que no atraviesa las membranas (recordar que la molécula de heparina es altamente polar). Su tiempo medio es corto (2 horas aprox.) por lo que se administra primero en bolo intravenoso (80 UI/Kg/h) para lograr un efecto anticoagulante inmediato, y luego se continúa con dosis bajas o infusión continua. Las dosis se ajustan según el KPTTa (debe mantenerse entre 1,5 y 2,5 veces el valor normal). La enoxaparina se administra solamente por vía subcutánea, su tiempo medio es más largo por lo que puede ser administrada cada 12 horas.

La heparina sufre un metabolismo hepático el cual la transforma en metabolitos inactivos. Estas sustancias son eliminadas junto con droga intacta por vía renal.

Efectos Adversos

Hemorragias: ocurren aproximadamente en un tercio de los pacientes tratados y en algunos casos pueden ser mortales o altamente peligrosas, como las hemorragias en el SNC y pericardio. Sin embargo las más frecuentes son las hemorragias digestivas leves, que no tienen manifestaciones clínicas significativas.

Cuando ocurren hemorragias graves debemos administrar Sulfato de Protamina endovenoso (1 mg/100 UI de heparina circulante); este compuesto es un anticoagulante débil *per se*, que al unirse a la heparina la inactiva, siendo útil en casos agudos.

Plaquetopenia alérgica: puede ocurrir una o dos semanas luego de iniciado el tratamiento, la disminución del conteo de plaquetas es indicación de suspensión de tratamiento.

Osteoporosis: ocurre por la administración a largo plazo, más frecuentemente en mujeres arias.

Fármacos que afectan la coagulación sanguínea

Anticoagulantes inyectables; por ejemplo, heparina y heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

- Aumentan la tasa de acción de la antitrombina III (AT-III), un inhibidor natural que inactiva al factor Xa y a la trombina.
- Actúan tanto *in vivo* como *in vitro*.
- La actividad anticoagulante se debe a una única secuencia de pentasacáridos con gran afinidad por la AT-III.
- El efecto de la heparina se monitoriza mediante el KPTTa.
- Las HBPM tienen el mismo efecto sobre el factor X que la heparina, pero tienen menor efecto sobre la trombina; su efecto anticoagulante es equivalente al de la heparina pero con menor acción sobre la función plaquetaria.
- Se administran por vía SC o EV y tienen una latencia mínima.
- Con las HBPM podemos administrar una dosis estándar (por Kg de peso corporal) sin la necesidad de monitorización o de ajuste de la dosis individual.

Anticoagulantes orales; por ejemplo, warfarina

- Éstos inhiben la reducción de vitamina K y, por lo tanto, inhiben la γ -carboxilación de los factores II, VII, IX y X.
- Sólo actúan *in vivo* y tienen una latencia de un par de días.
- Muchos factores modifican su acción; las interacciones farmacológicas son especialmente importantes.
- Existe una amplia variación de respuesta.

Interacciones

La administración conjunta con otros antihemostáticos como la Aspirina o Anticoagulantes Orales produce una potenciación del efecto de la heparina pudiendo aparecer hemorragias graves.

Indicaciones

La heparina se utiliza en el tratamiento agudo de la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar, también es útil en la profilaxis de trombosis en pacientes postrados (postoperatorio de cirugías mayores, etc.). Al no pasar la barrera placentaria son indicación en mujeres embarazadas con válvulas protésicas o fibrilación auricular (los anticoagulantes orales están contraindicados porque producen alteraciones fetales).

Anticoagulantes Orales

La **warfarina** y otros derivados cumarínicos constituyen la piedra angular de la prevención de la enfermedad tromboembólica crónica. Son fármacos activos solamente en organismos vivos y al no inhibir los factores ya presentes en plasma, tardan por lo menos dos o tres días para producir un efecto anticoagulante pleno. Por lo tanto, si se quiere un efecto inmediato también se debe administrar heparina.

Mecanismo de Acción

Son inhibidores de la síntesis de los factores de la coagulación vitamina K dependientes (Protrombina, VII, IX, X y proteína C/S). Éstos se sintetizan en el hígado mediante un sistema enzimático que utiliza vitamina K como cofactor para producir la carboxilación- γ de los residuos glutamato de dichas proteínas.

Los Anticoagulantes Orales bloquean la enzima reductasa de vitamina K, produciendo así factores modificados que son inactivos para promover la coagulación, ya que la γ -carboxilación les confiere las propiedades para la unión del Ca^{2+} , propiedades que son esenciales para que las proteínas formen un complejo catalítico eficiente.

Cinética

Se administran por Vía Oral, una vez por día, de lunes a viernes. La warfarina se une en un 99% a las proteínas plasmáticas y adquiere un Volumen de Distribución similar al de la Albúmina. Esta unión es altamente específica pero poco afin, por lo que la presencia de otras sustancias con mayor afinidad

por la Albúmina pueden desplazarla y generar mayor cantidad de efectos adversos.

Estas drogas atraviesan fácilmente la placenta por lo que están contraindicadas durante el embarazo.

Se metabolizan por el sistema microsomal hepático CYP450 y posee un tiempo medio de 40 hs, lo que hace que su efecto anticoagulante dure hasta 5 días luego de suspender la administración (hay que tener cuidado en los pacientes portadores de una hepatopatía crónica).

Efectos Adversos

Hemorragias: son dosis dependientes y el principal efecto tóxico de éstos fármacos. En caso de producirse hemorragias graves, podemos administrar vitamina K₁ endovenosa, pero tarda de 6 a 12 horas en actuar (si no podemos esperar, damos plasma fresco congelado).

Anomalías Congénitas: contraindican su uso en embarazadas.

Reacciones de Hipersensibilidad

Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarreas.

Interacciones

Estos fármacos interaccionan por diversos mecanismos con gran cantidad de drogas y enfermedades; además al poseer un estrecho índice terapéutico, se consideran relativamente peligrosos.

Fenilbutazona: desplaza la warfarina de las proteínas plasmáticas.

Cimetidina, Etanol y Metronidazol: inhiben su metabolismo hepático por lo que aumentan las concentraciones plasmáticas de los anticoagulantes orales.

Barbitúricos, Carbamazepina, etc.: Son inductores hepáticos por lo que disminuyen los efectos de la warfarina.

Aspirina: desplaza la warfarina de las proteínas plasmáticas e inhibe la hemostasia primaria.

Indicaciones

- Fibrilación Auricular
- Valvulopatía Mitral Reumática
- ACV
- Válvulas Cardíacas Protésicas
- Tratamiento de sostén luego de un TEP

Antibióticos

Generalidades

Definición de antibiótico (ATB)

Los ATB son sustancias químicas producidas por ciertas especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetos) que suprimen el crecimiento y pueden llegar a destruir a ciertas especies de microbios.

Las sustancias de características similares pero producidas de forma sintética, como las sulfonamidas y las quinolonas, reciben el nombre de quimioterápicos, aunque corrientemente son llamadas también ATB.

Clasificación según el mecanismo de acción

- Inhibidores de la síntesis de pared bacteriana:**
Beta Lactámicos (penicilinas y Cefalosporinas)
Vancomicina, Bacitracina, Ciclocerina, Teicoplanina
Antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, fluconazol)
- Agentes que actúan de modo directo en la membrana celular y que aumentan la permeabilidad de la misma:**
Detergentes (Polimixina y colistimetato)
Antimicóticos polienicos (Nistatina, Anfotericina B, que "hacen poros")
- Inhibidores reversibles de la síntesis proteica, que actúan al nivel de la subunidad ribosómica 30s ó 50s (bacteriostáticos, *enlentecen el crecimiento bacteriano*):**
Tetraciclinas (30s)
Cloranfenicol (50s)
Macrólidos (50s)
Clindamicina (50s)
- Inhibidores de la síntesis proteica que se unen a la subunidad ribosomal 30s causando lisis bacteriana (bactericida):** Aminoglucósidos

- Inhibidores del metabolismo de ácidos nucleicos:**
Rifampicina (ARN polimerasa ADN dependiente)
Quinolonas (ADN girasa)

- Antimetabolitos, bloqueadores de pasos metabólicos específicos:**
Trimetoprima
Sulfonamidas

- Análogos de los ácidos nucleicos que se unen a enzimas virales esenciales para la síntesis y replicación de ADN viral:**
Aciclovir
Ganciclovir
Zidovudina

Factores que determinan la respuesta (susceptibilidad o resistencia) de los microorganismos a los ATB

Defensas del huésped

Cuando éstas son eficaces, un efecto antimicrobiano mínimo, como el obtenido al administrar bacteriostáticos, bastará para eliminar la infección, ya que el mismo cuerpo reaccionará en contra de ésta más rápidamente por haber disminuido su velocidad de crecimiento. En cambio, cuando las defensas están alteradas como en la neutropenia, alcoholismo, SIDA, es necesario un efecto bactericida para lograr buenos resultados.

Relación entre CIM-CBM (concentración inhibitoria mínima - concentración bactericida máxima) y toxicidad del ATB

Cuando la CIM se encuentra por debajo del nivel tóxico del ATB sobre el organismo, el microbio se considera *sensible* al mismo; en caso contrario

(cuando la CIM se alcanza solo a costo de toxicidad) se considera resistente.

Concentración del ATB en el sitio de acción

Los métodos que investigan la sensibilidad *in vitro* están estandarizados a partir de la concentración en del ATB en plasma; sin embargo, esas concentraciones no siempre son iguales a las alcanzadas en otros sitios: en orina pueden ser mucho mayores en fármacos que se eliminan por vía renal (por ejemplo, quinolonas), mientras que en sitios que se equilibran lenta y torpemente con el plasma –como el LCR, el interior de un absceso o zonas poco irrigadas– pueden ser mucho menores esas concentraciones, llevando al fracaso terapéutico.

Resistencia bacteriana

La resistencia puede ser de dos tipos: **innata** o **adquirida**.

Resistencia Innata o Intrínseca

Se encuentra en el microorganismo, codificada en su genoma, sin previa exposición al fármaco, como puede ser la ausencia de blanco o target en el organismo o incapacidad de la droga de penetrar en él hasta su sitio de acción.

Resistencia Adquirida a los agentes Antimicrobianos

Para que un ATB sea eficaz debe alcanzar su blanco molecular y unirse a él. De este modo, una bacteria puede ser o hacerse resistente a un ATB al carecer de blanco molecular, disponer de sistemas que eviten la llegada del fármaco (por ejemplo, bombas), al inactivar al fármaco (por ejemplo, enzimas) o al modificar el objetivo molecular.

Hay dos mecanismos de adquisición de resistencia: vertical (mutación) y horizontal, de una bacteria a otra no descendiente (transducción, transformación y conjugación).

Mutación. Dentro del total de bacterias, algunas pueden haber sufrido alteraciones en su ADN (aleatoria, por rayos UV, etc.) que le confieran propiedades de sobrevivir a determinados ATB; por esto, al ponerse en contacto con dicho ATB, seleccionará a estas cepas mutantes, originándose una nueva población resistente, por ejemplo, *E. Coli* resistente a rifampicina por mutación de la ARN polimerasa.

Transducción. Surge cuando un bacteriófago (virus que infecta bacterias), al replicarse dentro de una

bacteria, toma parte del ADN de la misma (plásmido) y lo encapsula en la cubierta; luego, al infectar a otra, cede ese ADN que si contenía información de resistencia bacteriana, hará resistente a la segunda bacteria, por ejemplo, *S. Aureus* a penicilina por adquisición de penicilinasas.

Transformación. Ocurre cuando una bacteria incorpora ADN de su medio, proveniente de una bacteria muerta. Si este ADN contiene información de resistencia, la bacteria transformada será resistente al fármaco en cuestión, por ejemplo, *Neisseria Gonorrhoeae* y *Neumococo* a penicilina por modificación de sus PBP (*penicilin binding proteins*). Es más común en bacterias Gram positivas.

Conjugación. Es la transmisión de resistencia a través del intercambio de plásmidos que ocurre por contacto directo a través de puente o *pili sexual*. Ocurre frecuentemente en bacterias Gram negativas, sobre todo en enterobacterias y en enterococos.

El uso erróneo e indiscriminado de ATB ha generado resistencia en muchos microorganismos a diversos compuestos altamente efectivos en su origen, lo que hace que se tengan cada vez menos fármacos útiles. La conducta a seguir para evitar esta tendencia se basa en el uso responsable y acertado de los ATB disponibles.

ATB de Reserva

Es aquel que se utiliza solo en casos excepcionales para determinadas infecciones, es decir, en última instancia, de manera de no exponerlo para evitar la creación de resistencia, por ejemplo, vancomicina.

Selección de un agente antimicrobiano

Para la selección de un ATB se tienen que tener en cuenta una serie de factores que lleven a un buen resultado en el tratamiento, como pueden ser las propiedades farmacocinéticas del fármaco, el estado inmunitario del paciente, el tipo de infección que presente el enfermo, así como también la sensibilidad o resistencia del microorganismo al antibiótico.

Terapia empírica vs. Terapia específica

La terapia empírica o inicial consiste en cubrir a todos los patógenos epidemiológicamente probables de ser responsables de la infección, mediante la administración de un agente de amplio espectro o, con menos

frecuencia, de combinaciones de fármacos. Esto se hace porque no se ha definido cuál es el germen causal. La mayoría de las veces, sin embargo, se debe identificar al microorganismo y realizar pruebas de sensibilidad ATB para seguir luego con una terapia específica, consistente en un régimen de espectro reducido (alta selectividad) y baja toxicidad para el paciente.

Pruebas de sensibilidad ATB

Difusión en discos: se realiza mediante la aplicación de papel de filtro impregnado de cantidades de ATB, a las cuales se encontraría en plasma, a cultivos de la bacteria causal de la infección. Luego de cierto tiempo (24-48 hs.) se mide el área de inhibición (área clara) alrededor del disco y se compara con tablas de referencia. Es un método cualitativo y semicuantitativo que permite comparar la sensibilidad del microorganismo a varios ATB a la vez.

Dilución en tubos: se realiza aplicando concentraciones seriadas de ATB en distintos tubos cultivados con inóculo cuantitativo. Se busca la menor concentración de ATB que inhibe el enturbiamiento del tubo (inhibición del crecimiento bacteriano) y se la llama CIM (concentración inhibitoria mínima). Luego se siembran los distintos tubos claros en placas de agar, se ve cuál de ellos es el que no tiene crecimiento bacteriano y se busca el de menor concentración, llamándolo CBM (concentración bactericida mínima); reduce al menos el 99,9% del número original de bacterias.

Factores farmacocinéticos

Paso a distintos tejidos: dado que el ATB debe alcanzar concentraciones suficientes en su sitio de acción y que las concentraciones son solo predecibles en el plasma, deben considerarse ciertos factores farmacocinéticos. Por ejemplo, el acceso de fármacos al LCR se ve favorecido en las meningitis por la inflamación de la barrera hematoencefálica, que normalmente restringe el paso de drogas polares como la penicilina, que llega a pasar hasta el 5%, lo que es suficiente para tratarla. Otro ejemplo son los fármacos que se unen extensamente a proteínas plasmáticas, que alcanzarán menor concentración en el sitio de acción, ya que solo la fracción libre es la que se equilibra.

Mecanismo de eliminación: para las infecciones del tracto urinario son de elección fármacos que se eliminen por vía renal de forma inalterada, de manera que estén concentrados en las vías urinarias. Al contrario, dado que la mayoría de los fármacos se eli-

minan por vía renal, y algunos como la vancomicina y los aminoglucósidos solo por esta vía, debe tenerse gran precaución en los casos de IRC, ya que dichas drogas se acumularán, llevando sus concentraciones plasmáticas por encima del límite superior del índice terapéutico, aumentando de este modo la posibilidad de causar efectos adversos dosis dependiente. Más aún, si estos fármacos son nefrotóxicos, aumentaría la IRC llevando a un círculo vicioso. Para corregir esto existen fórmulas y tablas de corrección de las dosis para cada paciente. Por otro lado, las drogas metabolizadas en el hígado, como la eritromicina, metronidazol, cloranfenicol, etc., pueden acumularse en pacientes con insuficiencia hepática, hepatitis o en neonatos (que tienen inmaduros los sistemas de metabolización).

Vías de administración: se prefiere siempre la vía oral en pacientes ambulatorios debido a la facilidad de dosificación. En enfermos graves e internados o en los que requieren concentraciones plasmáticas predecibles hay que utilizar la administración parenteral (por ejemplo, ceftriaxona IV, anfotericina B IV goteo continuo).

Factores del huésped

Mecanismos de defensa del huésped: su estado inmunitario es uno de los determinantes de la eficacia de un ATB. En general, se logra un tratamiento exitoso con la sola detención del crecimiento bacteriano (efecto bacteriostático) en el paciente inmunocompetente, ya que el organismo se encarga de destruir a los gérmenes. En cambio, en el paciente inmunodeprimido (SIDA, alcoholismo, DBT, neutropénico, tratamiento prolongado con corticoides, etc.) debe lograrse un efecto bactericida debido a que las defensas no son capaces de colaborar (se realizan tratamientos con mayores dosis y de tiempo más prolongado).

Factores locales: los factores locales modifican la actividad antimicrobiana de los fármacos. Por ejemplo, se necesita un efecto bactericida en las infecciones del LCR al carecer éste de opsoninas (por lo que la fagocitosis se hace tórpida); los aminoglucósidos se unen al pus (PMN, detritus, fibrina) reduciendo su actividad, lo mismo que la penicilina y tetraciclinas a la Hb de los hematomas; el riego sanguíneo reducido (en abscesos o regiones isquémicas) disminuye la llegada del ATB; la presencia de un cuerpo extraño (espina, bala, prótesis) reduce la eficacia antimicrobiana; etc.

Edad: es importante en cuanto varía la farmacocinética; por ejemplo, los neonatos son altamente sensibles al cloranfenicol (Sme. del niño gris), mientras

que los ancianos son pasibles de sufrir ototoxicidad por aminoglucósidos. Puede surgir kernicterus en neonatos por sulfonamidas (al desplazar la bilirrubina unida a la albúmina) y alteraciones del crecimiento óseo y del esmalte dentario por tratamientos en niños con tetraciclinas.

Alergia: Los beta-lactámicos y sus metabolitos son particularmente hábiles para causar reacciones alérgicas, sobre todo en pacientes con antecedentes de atopía. Otros ATB también pueden causarlas.

Trastornos de sistema nervioso: los beta-lactámicos favorecen la aparición de convulsiones en pacientes epilépticos (sobre todo si tienen IRC). Los que padecen miastenia gravis o son tratados con bloqueantes neuromusculares (por ejemplo, pancuronio) son muy sensibles a los efectos bloqueantes neuromusculares de los aminoglucósidos.

Terapia combinada con ATB

Esta estrategia puede ser utilizada para el tratamiento de ciertas infecciones, si se tiene en cuenta que dos ATB pueden sumar, aunque también antagonizar, sus efectos. Sin embargo, también puede aumentar el riesgo de toxicidad.

Una regla básica de la terapéutica antimicrobiana establece que generalmente la combinación de un bacteriostático (tetraciclina, eritromicina, cloranfenicol) con un bactericida (beta-lactámicos, aminoglucósidos, vancomicina) reduce la acción bactericida de éstos últimos (produce antagonismo), ya que los bactericidas requieren actividad y crecimiento bacteriano en fase exponencial para ejercer su actividad (síntesis de proteínas, división bacteriana, síntesis de pared).

Otra regla es que la combinación de dos bactericidas produce sinergia (por ejemplo, ampicilina más gentamicina en el tratamiento empírico de meningitis en el neonato).

Métodos para evaluar la sensibilidad microbiana a la combinación. Por diluciones seriadas de dos ATB, se obtiene la CIM de cada uno por separado y de los dos a la vez; si la CIM de la combinación es menor al 25% de la CIM de uno o de otro por separado, se dice que el efecto es **sinérgico** (un fármaco favorece el efecto del otro); si la CIM obtenida es del 50% de la de cada uno por separado, el efecto es **aditivo** (ambos actúan de modo independiente); por último, si la CIM de la combinación es mayor al 50% de uno de ellos, el efecto es **antagónico**.

Otro método se realiza incubando cultivos idénticos, a los que se le agregan ATB solos y en combi-

nación. Se mide luego la velocidad de acción bactericida siendo **sinérgicos** los fármacos que tengan en combinación una velocidad de acción mayor que cada uno de ellos por separado, **indiferentes** cuando dicha velocidad es igual a la del más potente, y **antagónicos** cuando es menor que la del más potente.

Indicaciones de la terapia combinada de ATB:

Infecciones mixtas (abscesos, peritonitis por perforación de un divertículo colónico, etc.).

Terapia empírica de infecciones graves (porque aún no se ha identificado o porque ha sido imposible identificar al agente causal).

Incremento de la actividad antibacteriana en ciertas infecciones (sinergia), por ejemplo, trimetoprim-sulfametoxazol para la PCP (*Pneumocystis Carinii*).

Prevención de la aparición de cepas resistentes (a las bacterias resistentes de una droga las mata el otro ATB y viceversa) especialmente con ATB como la rifampicina, por ejemplo, tratamiento de la TBC, brucelosis, lepra, etc.

Desventajas de la terapia combinada: Las drogas pueden producir toxicidad sinérgica, aparición de resistencia a ATB que no eran realmente necesarios, aumento del costo del tratamiento, aparición de antagonismo por uso de combinaciones erróneas de ATB, etc.

Profilaxis con ATB

Se desaconseja por lo general el uso de ATB de manera profiláctica, salvando algunas excepciones que veremos. Entre las desventajas de usar ATB de forma profiláctica se encuentra el barrido de la flora normal, lo que da la posibilidad de que se establezcan patógenos. La flora normal de un epitelio, por lo general, no produce patologías en pacientes inmunocompetentes, y es más resistente que los microorganismos patógenos, con los cuales compite cuando aparecen; de no haber flora, estos patógenos se asentarían fácilmente sobre dicho epitelio; esta competencia se produce por ocupación física y por la producción de sustancias llamadas *bactericinas*.

En líneas generales, puede decirse que la profilaxis con ATB será útil si se desea evitar la infección por un microorganismo específico, y fracasará si su objetivo es prevenir la colonización o infección por cualquier microorganismo presente en el medio en cuestión a través de fármacos de amplio espectro.

Indicaciones de profilaxis ATB

Se los utiliza en maniobras que causan frecuentemente bacteriemia (maniobras odontológicas y en

vías gastrointestinales y genitourinarias) en sujetos con valvulopatía estructural o funcional o cardiopatía congénita –en prevención de una endocarditis bacteriana–, en intervenciones quirúrgicas contaminadas y sépticas –en prevención de la infección de la herida– en las parejas sexuales ocasionales de enfermos con gonorrea y/o sífilis –para evitar la infección–, en pacientes inmunodeprimidos (SIDA) –para evitar infecciones por *Pneumocystis Carinii*, activación de una toxoplasmosis, etc.–, en los contactos de pacientes tuberculosos bacilíferos (menores de 4 años, embarazada y HIV+), etc.

Sobreinfección

Además de los efectos adversos por toxicidad, por la hipersensibilidad que causan todos los fármacos, los ATB provocan alteraciones por modificación de la flora microbiana normal. Estas alteraciones suelen ser menores pero, en ciertos casos, dada la ausencia de antagonismo bacteriano, pueden asentarse y multiplicarse excesivamente gérmenes patógenos, causando infección donde no la había. A esta situación se la llama sobreinfección o infección sobreañadida, o sea, infección que aparece durante la terapia antimicrobiana.

Los gérmenes generalmente involucrados son:

- Enterobacteriaceae y *Clostridium* en tracto gastrointestinal
- *Pseudomonas* en tracto respiratorio
- *Candida albicans* en vagina

Cuanto más amplio sea el espectro del ATB utilizado y mayor la duración del tratamiento, mayor riesgo de sobreinfección (y también de aparición de resistencia). Por ello, la elección del ATB debe orientarse según técnica de detección del germen, cultivo, identificación y antibiograma, hacia un ATB de espectro reducido, activo contra el germen en cuestión y lo menos tóxico posible para el huésped.

Uso incorrecto de ATB

Es el caso del tratamiento de infecciones no tratables o que no necesitan tratamiento, por ejemplo, sarampión, parotiditis, faringitis a virus, etc.

Tratamiento de fiebre de origen desconocido (ya que la fiebre puede no proceder de un foco infeccioso, sino de una neoplasia oculta (Enfermedad de Hodgkin), una collagenopatía o alguna otra enfermedad autoinmune, etc.).

Dosificación inadecuada (excesiva o insuficiente).

Omisión de otras técnicas antimicrobianas indispensables, como el drenaje quirúrgico de un absceso, extracción de un cuerpo extraño, etc.

Tratamiento empírico sin apoyo del laboratorio microbiológico cuando no hay seguridad del germen involucrado.

Beta lactámicos

Es un grupo de drogas ampliamente utilizado en la práctica diaria de la medicina. Comparten una estructura común, y se las considera drogas con bajo grado de efectos adversos graves. Dentro de este grupo encontramos a las **penicilinas**, diferenciadas entre sí por sus distintas vías de administración, tolerancia oral, espectro y sensibilidad a beta-lactamasas. También están las **cefalosporinas**, que se dividen en generaciones con diferentes cualidades entre sí. Otros beta-lactámicos son el **imipenem** y **meropenem** (muy utilizados para infecciones intrahospitalarias y por múltiples gérmenes) y el **aztreonam** con un espectro muy similar al de los aminoglucósidos.

Penicilina

Desde que fue descubierta por Fleming en el año 1929 hasta la actualidad, la penicilina se ha utilizado muy ampliamente para el tratamiento de diferentes infecciones. Son unos de los ATB más antiguos. Si bien en otros tiempos fueron el pilar del tratamiento ATB, hoy han perdido preferencia, porque muchas especies bacterianas han adquirido resistencia. Las penicilinas continúan siendo fármacos de elección para

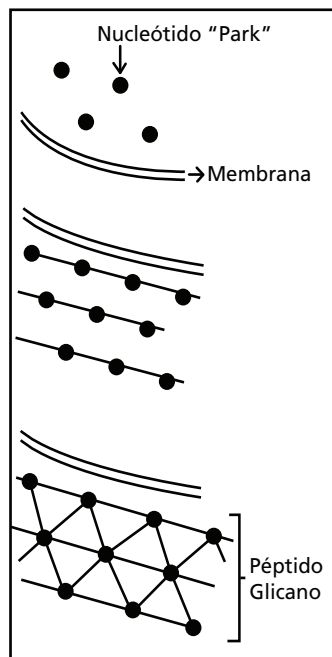


Figura 1: Síntesis de pared bacteriana

la sífilis, las infecciones por estreptococos del grupo A, *Listeria monocytogenes*, *Actinomyces*, especies susceptibles de enterococos y algunos anaerobios.

Mecanismo de acción de las penicilinas y cefalosporinas

Inhiben la síntesis de peptidoglicano, un componente esencial de la pared bacteriana. Esta inhibición ocurre sobre una transpeptidasa, encargada de formar enlaces cruzados entre las moléculas del peptidoglicano. Ésta es la tercer fase de la síntesis de pared bacteriana. La primera fase se encarga de sintetizar al nucleótido de Park; la segunda produce uniones lineales de dichos nucleótidos y, por último, la tercera se encarga de formar los enlaces cruzados entre los nucleótidos. (Figura 1)

Las penicilinas son antibióticos bactericidas, ya que al inhibir la transpeptidasa se produce un desequilibrio metabólico en la pared bacteriana, que lleva a la activación de autolisinas y terminan por destruir la bacteria.

La pared bacteriana de microorganismos gram+ está formada por una gruesa capa de peptidoglicano más la membrana plasmática. Aquí las transpeptidasas se encuentran muy cerca del exterior y debido a que la estructura de la pared es más o menos simple, resulta relativamente sencilla la penetración de los ATB beta-lactámicos para cumplir su efecto. En cambio, las bacterias gram- tienen una composición más compleja que les da cierto grado de protección contra las penicilinas, ya que su estructura está conformada por una membrana externa de lipopolisacáridos (en donde hay canales de porina) que es relativamente impermeable a muchos ATB y dificulta el acceso a algunos

beta-lactámicos hacia su sitio de acción, un espacio periplásmico (en donde se encuentran beta-lactamasas estratégicamente colocadas), luego una pequeña capa de peptidoglicano donde es el sitio de acción y, por último, la membrana plasmática. No obstante, ciertos ATB hidrófilos pequeños (como la ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas) tienen la capacidad de difundir a través de canales superficiales llamados *porinas*. Si comparáramos ambas estructuras podríamos decir que las gram+ tienen una gruesa pared de telgopor y las gram- una delgada pared de acero.

Otro de los sitios de acción de las penicilinas son los llamados PBP (*penicilin binding proteins* o proteínas de unión a penicilinas). (Figura 2)

Factores que influyen en la actividad de las penicilinas

Hay diversos factores que afectan la acción antimicrobiana, como por ejemplo la síntesis de beta-lactamasa. Estas son enzimas sintetizadas por las bacterias que destruyen el anillo beta-lactámico. Los gram+ sintetizan grandes cantidades de enzimas que liberan al exterior celular. Los gram-, en cambio, poseen beta-lactamasa ubicadas estratégicamente en el espacio periplásmico, donde actúan los ATB en cuestión. La producción de beta-lactamasa depende de información genética específica de cada bacteria; sin embargo esta información puede transmitirse tanto en sentido vertical, como en sentido horizontal a otras bacterias de la misma u otra especie a través de la transducción (principalmente G+), y conjugación (principalmente G-).

La fase de crecimiento del inóculo también afecta a la efectividad del ATB; los beta-lactámicos son

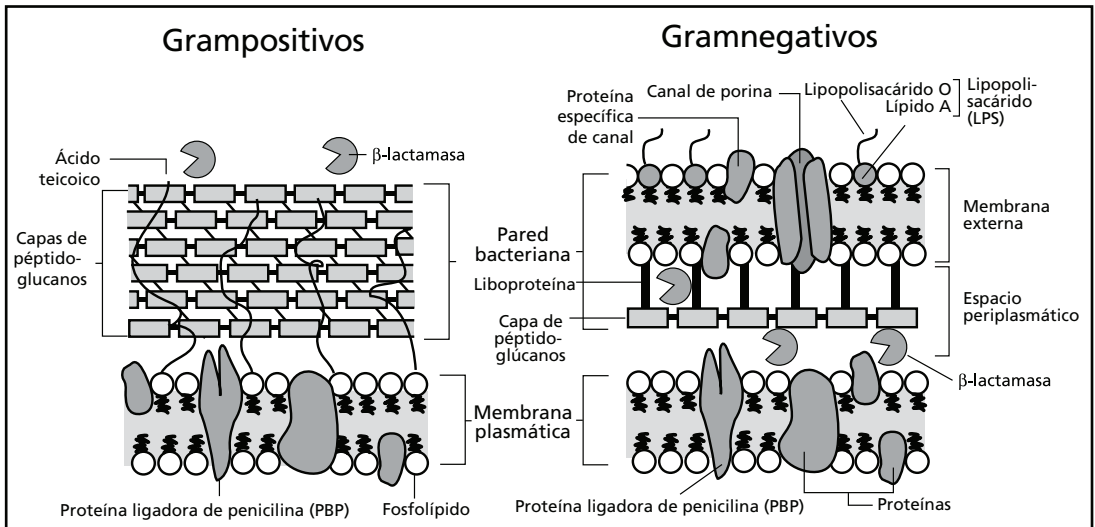


Figura 2: Pared bacteriana de Gram + y Gram -

más activos sobre colonias en fase de crecimiento exponencial en las cuales la síntesis de pared bacteriana es máxima, y tienen poco efecto sobre microorganismos en fase estacionaria. Por esto, las infecciones recientes responden mucho mejor que las de mayor duración, y los ATB bacteriostáticos (que inhiben el crecimiento exponencial) antagonizan los efectos bactericidas de los beta-lactámicos.

Mecanismo de resistencia bacteriana

Los mecanismos de resistencia bacteriana a penicilinas son:

- Poseer diferencias estructurales en las PBP, que son los objetivos o blancos de tales fármacos.
- Síntesis de enzimas que destruyen al ATB (beta-lactamasa).
- Otros mecanismos de resistencia a ATB incluyen reducción de la permeabilidad a los mismos, bombeo activo hacia el exterior celular y modifi-

cación de los sitios blanco (en este caso PBP) con reducción de su afinidad por el ATB.

Penicilinas

Se las clasifica según el espectro de actividad en **Penicilina G** o bencil-penicilina, **Penicilina V** o fenoximetil-penicilina activas contra G+ pero sensibles a penicilinasas, penicilinas resistentes a penicilinasas como la **Meticilina**, **Nafcilina**, **Oxacilina** y **Cloxacilina** suplantadas en la actualidad por las cefalosporinas de primera generación, penicilinas de espectro ampliado como la **Amoxicilina** y la **Ampicilina**, también llamadas aminopenicilinas, y las penicilinas que tienen actividad contra pseudomona como la **Ticarcilina** y la **Piperacilina**. (Tabla 1)

Penicilina G y V

Estas penicilinas son muy utilizadas principalmente para tratar infecciones producidas por G+, aerobios

Nombre	Biodisponibilidad oral	Resistencia a la β -lactamasa	Vía de administración	Espectro
Penicilina G o Bencilpenicilina	Baja (30%) Disminuye con los alimentos, y es destruida con el pH estomacal	Sensible	Parenteral	estreptococos pyogenes, viridans, neumococo (cocos G+); gonococo, meningococo (cocos G-); espiroquetas, bacillus antracis, actinomyces; listeria, algunos anaerobios
Penicilina V o Fenoximetilpenicilina	Buena. Posee mayor estabilidad en la acidez estomacal	Sensible	Oral	Similar espectro que la penicilina G, pero menor efecto contra gonococo, meningococo y anaerobios
Resistentes a β -lactamasa: • Meticilina • Oxacilina	Inadecuada Excelente	Resistente Resistente	Parenteral Oral	Stafilococo Aureus
Penicilinas de espectro ampliado: • Ampicilina • Amoxicilina	Buena (50%) Excelente	Sensible Sensible	Parenteral Oral	Idem penicilina G, más bacilos G- como H. Influenza, y varias enterobacterias (Shigella, salmonella, E. Coli). Poseen menor actividad contra G+
Penicilinas antipseudomonas: • Ticarcilina • Piperacilina	Mala Mala	Sensible Sensible	Parenteral Parenteral	Idem ampicilina pero con gran actividad antipseudomonas

Tabla 1: Penicilinas

como estreptococos y, en menor medida, contra estafilococos.

El espectro de acción de estos ATB es muy amplio aunque en la actualidad debido a la generación de resistencia bacteriana, el uso de estos ATB se restringe para cierto grupo de infecciones.

Espectro antimicrobiano

Neumococo. En algunos lugares hasta el 30% es resistente a penicilina, principalmente en pacientes pediátricos.

Streptococo. Es uno de los principales usos debido a que no se ha encontrado resistencia a dicho ATB.

Estafilococo. Su uso se ve limitado ya que hasta el 90% de *Stafilo Aureus* es resistente y casi todas las cepas de *Stafilococo Epidermidis* también lo son.

Meningococo. Son sensibles a penicilinas y se los puede usar para el tratamiento de meningitis y otras meningococcemias.

Gonococo. Por lo general son resistentes a penicilina G debido a la síntesis de beta-lactamasa.

Anaerobios. Son sensibles cepas de *Corynebacterium diphtheriae*, *Peptostreptococos*, *Fusobacterium*, *Clostridium tetani* y *Perfringens*.

Bacilus Antracis, *Actinomyces israelii*, *Listeria Monocytogenes* y el *Triponema palidum* son sensibles a la penicilina.

Cinética

La absorción oral de la penicilina G es muy baja, debido a que el ácido estomacal la destruye absorbiéndose un 30% en condiciones óptimas. En personas con disminución de la producción de HCL como son los ancianos y los tratados con inhibidores de bomba, la absorción sería mayor. Debido a esto no se recomienda esta vía de administración, a diferencia de la fenoximetil-penicilina o penicilina V, más estable al pH del estómago, alcanzando una concentración cinco veces mayor que la que se hubiera obtenido con la misma dosis de penicilina G.

La vía de administración de la penicilina G será por lo tanto la parenteral. Se la puede administrar por vía intravenosa, como también en preparados de depósito intramusculares, asociada a estabilizadores como son la procaína y la benzatina.

La penicilina G tiene el problema de que su vida media es muy corta (30 minutos). Se puede alargar la vida media mediante la coadministración de probenecid, un ácido débil que compite a nivel tubular por el sistema de excreción de ácidos. (ver eliminación)

Los preparados de depósito permiten abaratar costos y reducir el traumatismo de las inyecciones,

ya que logran, con una sola aplicación, una liberación constante del fármaco con Cp suficientes de manera persistente. Se los aplica por vía intramuscular profunda, y nunca intravenosa o subcutánea.

La penicilina procaínica no se encuentra disponible en nuestro medio. Esta sustancia tiene propiedades anestésicas, que la hacen relativamente indolora a la aplicación intramuscular. Su concentración plasmática máxima se alcanza en 3 horas, y la duración del efecto sería de 2-3 días.

La penicilina G benzatínica se absorbe con gran lentitud desde los sitios de depósito intramuscular. Alcanza su concentración máxima en 24 hs. y tiene una actividad antimicrobiana comprobada de unos 26 días. Se la utiliza generalmente para el tratamiento de la sífilis aguda e indeterminada (1 dosis semanal por tres semanas), para la profilaxis después de la fiebre reumática aguda y glomerulonefritis postestreptocócica.

	Cp máxima (pico)	Duración del efecto
Penicilina G en solución acuosa	15-30 min	3 h
Penicilina G con Procaína	1-3 h	2-3 días
Penicilina G con Benzatina	24 h	15-30 días

Tabla 2: Comparación de penicilina G acuosa y preparados de depósito

Cabe recordar que no se puede administrar penicilina de forma intrarraquídea, debido a que produciría convulsiones.

La penicilina se distribuye ampliamente en el organismo, pero a concentraciones muy diferentes, sin poder llegar al interior celular (LIC). El 60% de la penicilina en plasma se encuentra unida a albúmina de manera reversible; se encuentran concentraciones importantes en hígado, bilis, riñones, semen, líquido sinovial e intestinos. Una mención especial tiene que hacerse al hablar de su paso a LCR por la barrera hematoencefálica, debido a que su penetrancia es variable dependiendo del estado de las mismas. Si las meninges se encuentran normales, solo el 1% de la concentración de penicilina lo alcanza, en cambio durante la inflamación de las mismas (producida durante una meningitis, por ejemplo) se pueden llegar hasta el 5% de su concentración en plasma, siendo eficaz para tratar algunos microorganismos sensibles.

Su excreción en situaciones normales se lleva a cabo en una gran proporción por los riñones, siendo despreciable la eliminación por bilis y otras vías. El

90% es eliminado por excreción tubular de ácidos, y sólo el 10% lo hace por filtración tubular. En pacientes con alteración en la función renal, puede llegar a eliminarse hasta el 10% de la droga por vía biliar, de igual modo las dosis deberían ajustarse porque la vida media del fármaco podría aumentarse hasta 20 veces.

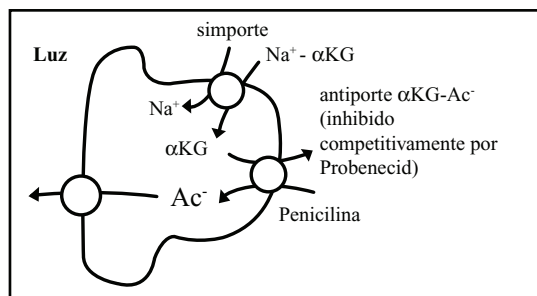


Figura 3: Excreción de penicilina en una célula del Túbulo contorneado Proximal Renal

Aplicaciones terapéuticas

- Infecciones estreptocócicas. La faringitis estreptocócica, producida por estreptococo pyogenes (beta hemolítico del grupo A) es una de las principales indicaciones, ya que no se encontraron cepas resistentes a las penicilinas. El tratamiento correcto de esta entidad disminuye el riesgo de padecer fiebre reumática y glomerulonefritis postinfecciosa. Este microorganismo puede producir ciertas infecciones menos frecuentes como artritis, endocarditis, etc., las que se tratan con dosis mayores de penicilina G.
- El estreptococo alfa-hemolítico (*viridans*) es el germen más común de endocarditis infecciosa, la cual es tratada satisfactoriamente con penicilina G.
- Infecciones por meningococo. Se la debe administrar por vía intravenosa a dosis altas para su tratamiento.
- Sífilis. El tratamiento de la sífilis primaria y secundaria es muy eficaz con penicilina, también el neonato con sífilis congénita debe ser tratado con penicilina G sódica. En los pacientes con sífilis secundaria se puede presentar una reacción de Jarisch-Herxheimer, la que está dada por la exacerbación de las lesiones cutáneas, fiebre, mialgias, etc., y aparece horas después de la primera inyección de penicilina. Es debida a la liberación abrupta de antígenos de las espiroquetas destruidas. El tratamiento sería con AAS.
- Actinomicosis. Es el compuesto más indicado para tratar todas las formas de actinomicosis, puede llegar a necesitarse el drenaje quirúrgico de las lesiones para producir la curación.

- Difteria. Es muy importante para la eliminación del estado de portador faríngeo y de otros sitios. No sirve para el tratamiento agudo de la enfermedad, en la cual solo estaría indicada la antitoxina diftérica.
- Carbunco. La penicilina es el ATB más indicado para tratar este tipo de enfermedad.
- Infecciones por Clostridios. Se lo debe utilizar para la gangrena gaseosa, sumado al debridamiento quirúrgico de las zonas infectadas.
- Infecciones por Listeria. Se la puede utilizar o también se puede utilizar la ampicilina, en tratamientos de tres a cuatro semanas de duración.
- Infecciones por gonococo. Se desaconseja el uso de penicilina debido a la alta resistencia, el ATB de elección en la uretritis gonococcica es la ceftriaxona, ya que se puede dar en una monodosis.
- Infecciones por anaerobios. Aunque la actividad contra estos microorganismos es importante, excepto con el *Bacteroides Fragilis*, se prefiere el uso de Clindamicina o Metronidazol.
- Infecciones por *Stafilococos Aureus*. Por lo general sintetizan penicilinasas, por lo cual sería recomendado el uso de cefalosporinas de primera generación, y si estos microorganismos son meticilino-resistentes, la vancomicina sería el ATB de elección.
- Infecciones por neumococos. No se la recomienda para tratar neumonías u otras infecciones debido a la gran probabilidad de resistencia bacteriana y a la presencia de otros ATB con los que se obtuvieron mejores resultados.

Se puede aplicar penicilina también de modo profiláctico. La más utilizada es para evitar la recurrencia de fiebre reumática, aplicando la inyección de penicilina benzatínica 1,2 millones de unidades al mes hasta los 18 años. También se la utiliza para evitar la endocarditis por *streptococo viridans* en pacientes predispuestos, como los que presentan válvulas protésicas, valvulopatía congénita o adquirida previo a la extracción dentaria, procedimientos genitourinarios y gastrointestinales, debido a la bacteriemia transitoria que se produce.

Penicilinas resistentes a beta-lactamasas

Dentro de este grupo encontramos a la **Oxacilina, Nafcilina, Cloxacilina y la Meticilina**, entre otras. En la actualidad no se las usa ya que han sido reemplazadas por las cefalosporinas de primera generación.

Su característica principal es su falta de susceptibilidad a las penicilinasas sintetizadas por estafilococos. Se las utiliza para el tratamiento de infecciones

en piel y partes blandas u otras infecciones por estafilococos.

Tienen menor eficacia contra microorganismos sensibles a la penicilina G y no son útiles contra gram negativos.

Las bacterias se pueden dividir según la sensibilidad a la metilina en metilino-sensible o resistentes. El *Staphylococcus aureus* metilino resistente, por lo general es también resistente a otros ATB como los aminoglucósidos, las tetraciclinas, los macrólidos y clindamicina, por lo cual su tratamiento se realiza con vancomicina (este microorganismo se encuentra con mayor frecuencia a nivel intrahospitalario).

Aminopenicilinas

Este grupo está compuesto por la **Amoxicilina** y la **Ampicilina**. Estos dos ATB son ampliamente utilizados en la práctica diaria, y muchas veces sobreutilizados para tratamientos, como es el caso de las faringitis virales, trayendo aparejado resistencia bacteriana innecesaria.

Las aminopenicilinas tienen mayor espectro, incluyendo algunas bacterias gram negativas, mayor estabilidad al pH gástrico (mayor absorción) y mayor tiempo medio (80 min) que la penicilina G. Sin embargo son menos activas contra cocos gram positivos. Estos ATB tienen su espectro de actividad ampliado. Son destruidos por beta-lactamasa.

Espectro antimicrobiano

Son menos activas contra cocos gram positivos que la penicilina G pero tienen actividad contra algunas cepas de *Haemophilus Influenzae*, *E. Coli*, *Salmonella Tphi* y otras enterobacterias. Tienen indicación absoluta ante la meningitis por *Listeria Monocytogenes*. Su espectro de actividad se amplía con el uso de inhibidores de las beta-lactamasas (como Ac. Clavulánico y Sulbactam).

Ampicilina. Este fármaco tiene buena biodisponibilidad oral en ayunas y disminuye luego de haber ingerido alimentos, aunque su vía de administración más usual es la parenteral (vía endovenosa). Su vida media es de 80 minutos y se prolonga en IRC. Una proporción importante es eliminada por bilis (de elección para salmonella), sufre circulación enterohepática y altera la flora gastrointestinal, disminuyendo la circulación enterohepática de otras drogas como los ACO. Se la administra fraccionada en tomas separadas por seis horas.

Amoxicilina. Es una penicilina semisintética, formulada para la administración vía oral debido a que

tiene una absorción óptima y no interfiere con los alimentos, siendo ésta la principal diferencia con la ampicilina. La vida media es igual, pero debido a su mayor absorción intestinal, se la administra en intervalos de ocho horas.

Indicaciones

- Infecciones de la vía aérea superior. Los principales patógenos son *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae* y *H. Influenzae*, sensibles a las aminopenicilinas. Se los utiliza para otitis media, sinusitis, exacerbaciones agudas de bronquitis crónica y epiglotitis.
- Infecciones respiratorias bajas. Se utilizan ampliamente estos compuestos para el tratamiento de neumonías. La amoxicilina VO es de elección después de los macrólidos en neumonías típicas de la comunidad, en pacientes ambulatorios. En ancianos internados la elección sería ampicilina-sulbactam EV.
- Infecciones de vías urinarias. Se puede utilizar ampicilina EV para el tratamiento de la infección urinaria alta en pacientes internados.
- Meningitis. Es de elección en el tratamiento de la causada por *Listeria monocytogenes*, también se la usa de modo empírico en las meningitis neonatales sumando un aminoglucósido como la gentamicina.
- Infecciones por *Salmonella*. Son pasibles de utilizar, principalmente la ampicilina debido a su eliminación biliar.

Penicilinas antipseudomonas

Dentro de este grupo encontramos a las carboxipenicilinas como la **ticarcilina** y las ureidopenicilinas como la **piperacilina**, entre las más utilizadas.

La piperacilina tiene mayor actividad que la ticarcilina contra pseudomona, y además actúa contra *Klebsiella*.

Se las utiliza para tratar infecciones graves producidas por pseudomonas, generalmente adquiridas al nivel intrahospitalario. Por lo general se las asocia con un inhibidor de las beta-lactamasas como el tazobactam.

Efectos adversos comunes a las penicilinas

Las reacciones de hipersensibilidad son las más frecuentes y las que uno debe buscar e indagar si el paciente tiene antecedentes de alergia a la penicilina antes de su prescripción, ya que son la causa más frecuente de alergia medicamentosa.

Estos efectos aparecen hasta en un 10% de los pacientes, debiendo en algunos casos suspender y

prohibir la administración futura por la posibilidad de muerte. Esto se debe a que los productos de degradación de la penicilina actúan como haptenos luego de unirse con proteínas, pudiendo desencadenar una respuesta inflamatoria aguda.

Ejemplos de hipersensibilidad a Penicilinas:

- Rash cutáneo (más común con Ampicilina)
- Dermatitis alérgica (urticaria)
- Fiebre - Eosinofilia
- Broncoespasmo
- Enfermedad por IMC (vasculitis, enfermedad del suero, glomerulonefritis, etc.)
- Anafilaxia (broncoespasmo intenso, dolor abdominal, náuseas y vómitos, diarrea, hipotensión, shock y muerte).

Las reacciones en piel suelen aparecer entre la primera y segunda semana de tratamiento y desaparecen un par de días luego de suspender el fármaco.

Para evitar el riesgo de alergia, siempre se debe preguntar la posibilidad de alergia a penicilina en tratamientos previos. En pacientes alérgicos se debe evitar el uso de estos ATB y emplear alternativas. En caso de duda se pueden utilizar reacciones cutáneas como la benzilpeniciloil polilisina o PRE-PEN, o la prueba de escarificación. Otro procedimiento que se puede realizar para disminuir la posibilidad de una alergia importante podría ser la técnica de desensibilización, consistiendo en la administración progresiva de dosis crecientes de penicilina. Estas técnicas están en desuso en la práctica diaria.

El tratamiento del shock anafiláctico es el clásico A-B-C. Adrenalina (al 1/1000 subcutánea), es lo que salva la vida del paciente al reducir el broncoespasmo y apoyar la TA, Bendryl (antihistamínico H₁), y Corticoides, los que actúan de manera lenta y sostenida conteniendo la inflamación.

Otros efectos adversos más raros y de menor importancia son náuseas y vómitos, diarreas, depresión de la médula ósea, hepatitis, barrido de la flora normal e infecciones sobreagregadas.

Sin embargo, el más grave de éstos es la toxicidad del SNC con excitación y convulsiones, que ocurre más frecuentemente en pacientes IRC tratados con dosis altas de penicilina (se da ya que la urea compite por un transportador con la penicilina para salir del LCR, acumulándose ésta última a concentraciones tóxicas).

Cefalosporinas

Las cefalosporinas son ATB beta-lactámicos, como las penicilinas, actúan por un mecanismo similar y son, por ende, bactericidas.

Se las clasifica de manera arbitraria en *generaciones* para que sea más fácil su estudio. Así, las de

primera generación, como la **cefalexina** y la **cefalotina**, tienen buena actividad contra bacterias gram positivas mientras que su acción sobre gram negativas es menor. También actúan sobre anaerobios, sin incluir al *B. fragilis*. Las de segunda generación tienen mayor actividad que las de primera contra gram negativos pero menos que las de tercera generación, aunque se destaca su actividad contra anaerobios incluyendo *Bacteroides fragilis*, dentro de este grupo encontramos a la **cefoxitina**. Las cefalosporinas de tercera generación tienen máxima acción contra bacterias gram negativas, pero su acción contra gram positivas es menor que el resto, algunas de este grupo como la **cefazidima** y **cefoperazona** tienen además actividad antipseudomona. Por último, tenemos a las de cuarta generación, como la **cefepime**, la cual tiene un espectro ampliado y tienen estabilidad contra beta-lactamasa, por lo que se la utiliza para infecciones por *S. aureus* meticilino sensible. Se las puede utilizar en tratamientos para gram negativos aerobios resistentes a las de tercera generación. (Tabla 3)

Cefalosporinas de Primera Generación

La **cefalexina** se la administra por VO, ya que tiene buena biodisponibilidad. Tiene acción contra bacterias gram positivas, por lo cual se la utiliza para infecciones en piel, profilaxis en heridas quirúrgicas, osteomielitis, faringitis, entre otros. No penetra la barrera hematoencefálica y se excreta por orina sin metabolizar casi en su totalidad.

Por vía parenteral tenemos a la **cefalotina** (e.v.) y la **cefazolina** (e.v. o IM); ésta última tiene mayor vida media.

Cefalosporinas de Segunda Generación

Estas cefalosporinas no son muy utilizadas. Tienen mejor actividad contra gram negativos, como *Enterobacter*, *Proteus*, aunque en menor grado contra bacterias gram positivas en comparación con las de primera generación. La **cefoxitina** (prototipo) tiene acción contra anaerobios, incluyendo a *B. fragilis*, por lo cual se la utiliza para infecciones por anaerobios o mixtas. Se la administra por vía parenteral. El **cefactor** sería su congénere administrado por VO.

Cefalosporinas de Tercera Generación

Éste es el grupo de drogas que tiene más uso a nivel nosocomial, debido a su amplio espectro de acción, su posibilidad de atravesar la barrera hematoencefálica y su seguridad en cuanto a los efectos adversos.

La **ceftriaxona** es la más utilizada, ya que tiene una vida media larga por lo que se puede administrar una vez al día, y para el tratamiento de la meningi-

	Vía de administración	Penetración a LCR	Activa contra G+	Activa contra G-	
1° {	CEFALEXINA	Oral	no	muy activa	moderada
	CEFALOTINA (eficaz contra <i>Staf. Aureus</i> productor de β .lactamasa)	Parenteral (IV)	no	muy activa	moderada
2° {	CEFOXITINA (para infecciones por anaerobios)	Parenteral (IM)	no	activa (menos que las de 1ª G)	activa (más que las de 1ª G)
3° {	CEFTRIAXONA (una sola dosis para tratar gonococo y tto. empírico de meningitis), tiempo medio 8 hs	Parenteral	sí	moderada	muy activa (más que las de 2ª G)
	CEFOPERAZONA Antipseudomonas. Su eliminación es biliar a diferencia de las demás que se eliminan por vía renal	Parenteral	sí	menos que otras de 3ª G	activa (menos que otras de 3ª G)
	CEFTAZIDIMA	Parenteral	sí	moderada	muy buena incluyendo pseudomona
	CEFOTAXIMA	Oral	sí	Mayor que otras de 3ª G (resistente a β -lactamasas)	mayor que las de 1ª y 2ª G
4° {	CEFEPIMA	Parenteral	sí	activa	activa (más que las de 3ª G)

Tabla 3: Cefalosporinas

tis cada 12 horas (atraviesa la barrera hematoencefálica). La mitad del fármaco se elimina por orina, mientras que el resto se excreta por bilis luego de su metabolización. Se la administra por vía parenteral, entre otras, para el tratamiento de infección urinaria alta, neumonía y meningitis. Tiene acción contra bacterias gram negativas en mayor medida que las de segunda generación, pero menor acción contra cocos gram positivos. La **cefotaxima** tiene mayor resistencia a la beta-lactamasa por lo cual se la puede utilizar con mejores resultados contra gram positivos. También se la da por vía parenteral.

Hay un grupo que tiene especial importancia, debido a su actividad contra *Pseudomona auriginosa*. Dentro de él encontramos a la **ceftazidima** y la **cefoperazona**. La ceftazidima es más activa que la cefoperazona o la piperacilina contra pseudomonas, y es la única utilizada para tratar infecciones graves por pseudomona. Ésta se excreta sin metabolización por

vía renal, a diferencia de la cefoperazona, la cual se elimina en un importante porcentaje por vía biliar.

Cefalosporinas de Cuarta Generación

La **cefepima** es un ATB con el que todavía no hay mucha experiencia. Es activo contra gram negativos, incluyendo Pseudomona, y al ser estable contra beta-lactamasa, actúa sobre *S. aureus* meticilino sensible. Se la utiliza como terapia empírica en pacientes neutropénicos febriles. Penetra al LCR pero su experiencia es poca para el tratamiento de meningitis, y se excreta por riñones en su totalidad.

Efectos adversos comunes a las cefalosporinas

El efecto adverso más común, igual que las penicilinas (véase antes), son las reacciones alérgicas, debido a que comparten la estructura del anillo beta-lactá-

mico. Esta similitud química, genera además que personas alérgicas a la penicilina lo sean a las cefalosporinas, lo que se da hasta en un 20% de los casos.

Otro efecto adverso sería la depresión de la medula ósea, con granulocitopenia, la cual también estaría mediada por mecanismos de hipersensibilidad. Se los ha considerado como fármacos nefrotóxicos, sobre todo a altas dosis y en combinación con aminoglucósidos, como la gentamicina, provocando una necrosis tubular aguda (NTA). Un Sme. tipo disulfiram se puede observar al ingerir concomitantemente alcohol, principalmente con cefoperazona, la cual también tienen mayor frecuencia en producir diarreas, debido a su excreción biliar. Más rara es la aparición de hemorragias por hipotrombinemia, trombocitopenia o disfunción plaquetaria.

Aplicaciones terapéuticas

Su uso excesivo ha generado progresivamente resistencia a las diferentes cefalosporinas, pero siguen teniendo gran importancia en la terapéutica habitual.

La cefalexina se utiliza para infecciones del tracto urinario y para la profilaxis de heridas quirúrgicas e infecciones en piel (como celulitis, forúnculos, etc.). La cefalotina se utiliza para el tratamiento de la endocarditis bacteriana. La ceftriaxona es utilizada como tratamiento empírico de la meningitis en pacientes no inmunodeprimidos y mayores de 3 meses (porque desplaza a la bilirrubina de su unión a la albúmina pudiendo dar kernicterus), y para tratar la gonorrea, ya que se la administra en única dosis a diferencia de la penicilina. También para la infección urinaria alta y neumonía en pacientes internados.

Carbapenems

Imipenem

Tiene un mecanismo de acción muy similar al del resto de los beta-lactámicos, y es bactericida. Es muy resistente a beta-lactamasas. Se lo utiliza para el tratamiento de infecciones bacterianas resistentes a otros ATB en cualquier localización, excepto en SNC. Se lo administra para infecciones polimicrobianas graves y sepsis en pacientes inmunocomprometidos. Es activo contra aerobios y anaerobios gram positivos y negativos, excepto *Stafilococo MR* y *enterococos MR*.

Se lo administra junto con *cilastatina*, que impide su degradación a nivel renal, por vía parenteral, ya que no se absorbe por vía oral. Las reacciones adversas más comunes son náusea y vómitos, también se han observado convulsiones y confusión cuando se lo utiliza en dosis elevadas en pacientes con IRC,

ancianos o con trastornos previos del SNC. Tienen reacciones cruzadas en los alérgicos a la penicilina.

Meropenem

No es necesario administrarlo con cilastatina. Tiene una acción similar al Imipenem y es activo contra algunas cepas de *Pseudomonas auriginosa* resistentes a imipenem.

Aztreonam

Es un ATB con un espectro de acción muy similar a los aminoglucósidos, ya que es resistente a muchas de las beta-lactamasas producidas por gram negativos. Es activo contra *Pseudomona*. Los gram positivos y anaerobios son resistentes. Se lo administra por vía intramuscular o intravenosa. Se elimina sin cambios por orina.

Inhibidores de la beta-lactamasa

Son un grupo de sustancias de estructura similar a los beta-lactámicos, los cuales carecen de actividad antimicrobiana. Su utilidad radicaría en que al unirse a beta-lactamasas las inactivarían, evitando la destrucción de los ATB beta-lactámicos.

Dentro de este grupo tenemos al **Ácido Clavulánico**, al **Sulbactam** y al **Tazobactam**.

El ácido clavulánico es un inhibidor suicida de beta-lactamasas, ya que se une de manera irreversible; tiene buena absorción oral por lo cual se lo combina generalmente con amoxicilina. De este modo se amplía el espectro contra cepas de estafilococos productores de beta-lactamasa, *H. Influenzae*, *gonococos* y *E. Coli*.

El sulbactam es muy similar al ácido clavulánico; se lo utiliza generalmente junto con ampicilina para administración parenteral. De esta manera se adquiere actividad contra *S. aureus* productor de beta-lactamasa, aerobios gram negativos (excepto *pseudomona*) y anaerobios.

El tazobactam se lo ha combinado eficazmente con piperacilina.

Aminoglucósidos

Son un grupo de antibióticos especialmente utilizados para tratar infecciones por gérmenes gram negativos aerobios. Son bactericidas, a diferencia de otros ATB que interfieren en la síntesis de proteínas bacterianas. Su distribución está íntimamente ligada a que son policationes. Una limitación es su toxicidad tanto a nivel renal como a nivel del VIII par craneal (nervio auditivo y vestibular).

Mecanismo de acción

Los aminoglucósidos difunden a través de canales acuosos de la membrana externa de las bacterias G⁻ hacia el espacio periplásmico. Desde allí penetran al interior bacteriano gracias a la acción de un transportador de electrones presente en la misma dependiente de oxígeno, que genera un potencial electronegativo en el interior bacteriano (llamada *fase I dependiente de energía*); esta penetración no ocurre en anaerobiosis por menor funcionamiento de dicho transportador. Tampoco en presencia de cationes divalentes (como calcio, magnesio, etc.), bajo pH o hiperosmolaridad. Por todo esto, los aminoglucósidos son inútiles en el tratamiento de infecciones por anaerobios, abscesos (hiperosmolaridad y anaerobiosis).

Una vez en el citoplasma bacteriano, se unen a la subunidad 30s de los ribosomas, causando lectura errónea del ARNm, lo que se expresa como bloqueo del inicio de la síntesis de proteínas, terminación prematura de dicha síntesis e introducción de aminoácidos equivocados dentro de la secuencia. A su vez (y entre otras cosas) las proteínas aberrantes se insertan en la membrana plasmática, alterando su arquitectura y causando así mayor penetración de aminoglucósidos y lisis bacteriana.

Mecanismo de resistencia

Ésta puede ocurrir porque el microorganismo es o se hace impermeable al ATB, porque modifica (por mutación o innatamente) su sitio de unión al ATB (la subunidad 30s) o, como ocurre en la mayoría de los casos, porque adquiere por conjugación o adquisición de ADN por medio de plásmidos la información para la síntesis de enzimas que acetilan, adenilan o fosforilan al ATB en el espacio periplásmico, inactivándolo; todo esto se da con mucha mayor frecuencia en el medio hospitalario. La **amikasina** no presenta este tipo de resistencia bacteriana por lo cual es la más indicada para el tratamiento de infecciones intrahospitalarias.

Cinética

Absorción: Dado que son cationes fuertemente polares, su biodisponibilidad oral es despreciable (menos del 1%). Por lo cual se los administra por vía intramuscular profunda o por vía endovenosa.

Distribución: No atraviesan bien las barreras de distribución del organismo, por lo que su volumen de distribución es similar al volumen del LEC (25% del peso corporal), no se fijan de manera importante a

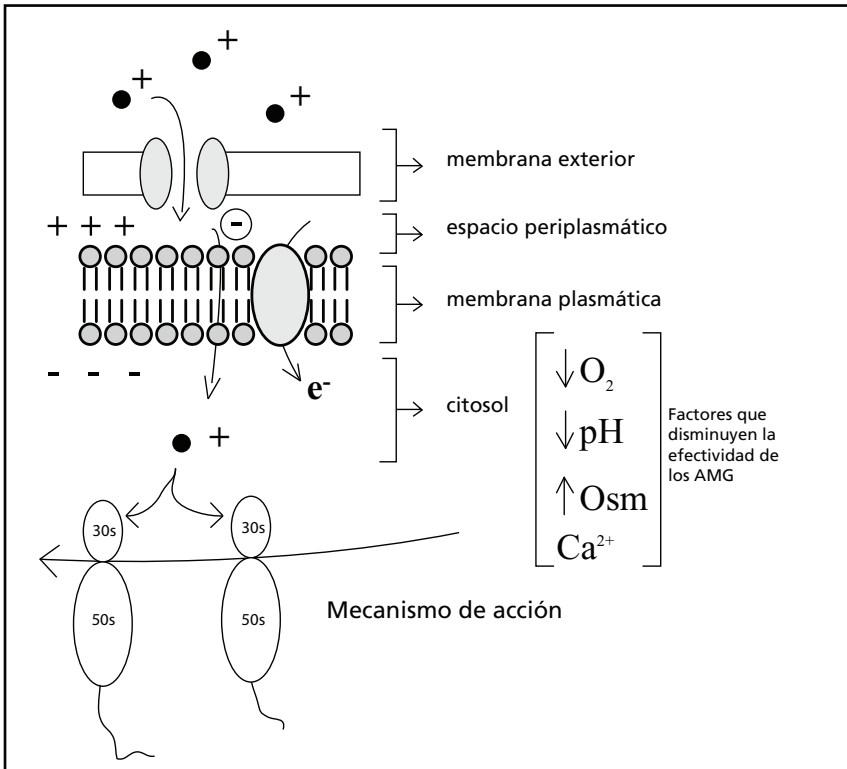


Figura 4: Mecanismo de acción de los aminoglucósidos

proteínas plasmáticas ni a tejidos. Alcanzan concentraciones altas en peri y endolinfa (120 veces la concentración plasmática) y en la corteza renal, mientras que su penetración en LCR es baja, por lo que no se lo utiliza para tratar meningitis en adultos, a diferencia de lo que ocurre en neonatos en los que, debido a la inmadurez de dicha barrera, está indicado el uso de un aminoglucósido junto con penicilina. Atraviesan la placenta y pueden producir hipoacusia y otras alteraciones en hijos de madres tratadas con aminoglucósidos, por lo cual su uso está restringido solo en caso de no encontrar alternativas y estar en peligro la vida de la paciente.

Eliminación: Se eliminan casi completamente por filtración glomerular, inalterados. Debido a esto se acumulan en los pacientes IRC, en quienes es indispensable ajustar su dosis a través de tablas y/o fórmulas, de acuerdo al porcentaje de función renal residual.

Cabe recordar que como los neonatos no poseen una maduración óptima de sus sistemas de eliminación la dosis también debe ser corregida para ellos.

Efectos adversos

- **Ototoxicidad:** Se produce por acumulación de los aminoglucósidos en la endo y perilinfa, lo cual altera el funcionamiento tanto de células del caracol como del sistema vestibular. Al principio dando lesiones reversibles para luego volverse irreversibles. Los ancianos y los niños son los más susceptibles a este tipo de lesión. Puede ser preferentemente vestibular (gentamicina, streptomycin y tobramicina) produciendo cefalea, mareos, náuseas, nistagmus y prueba de Romberg y Barani positivas, o preferentemente coclear (kanamicina, amikacina, neomicina y tobramicina) con tinnitus de alta frecuencia o *campanilleo* (al ser la base de la coclea, que censa sonidos de alta frecuencia, la primera en ser agredida,) para

luego comprometer la audición para sonidos de baja frecuencia. La ototoxicidad ocurre con dosis altas durante tratamientos prolongados; es al principio reversible, por lo cual el estudio y la búsqueda de estos efectos adversos puede evitar las lesiones permanentes. Se produce con mayor frecuencia cuando se realizan tratamientos largos en los que la concentración plasmática se mantiene estable, como es el caso de la infusión endovenosa continua, ya que no da tiempo a las células a reparar los daños ocasionados por estos fármacos, y a que la disminución de la concentración plasmática estable impide la salida de los aminoglucósidos de la endolinfa al plasma, por lo que siempre se prefieren la infusión endovenosa rápida. El efecto ototóxico es potenciado por drogas como la furosemida (también ototóxica).

- **Nefrotoxicidad:** Ocurre por la acumulación de estos ATB en las células tubulares renales. El daño es acumulativo y guarda relación con la cantidad total del fármaco, por lo cual tratamientos prolongados dañarían más al riñón. Se manifiesta por una disminución de la capacidad de concentración y proteinuria leve aunque en casos graves no es infrecuente la NTA nefrotóxica con IRA parenquimatosa resultante. La toxicidad renal se potencia con otros tóxicos renales como la anfotericina B, furosemida, cefalosporinas, vancomicina, contraste RX y cisplatino. Es, en general, reversible gracias a la capacidad de regeneración que tienen las células renales.
- **Bloqueo neuromuscular:** Aparece generalmente en pacientes anestesiados, medicados con bloqueantes neuromusculares (por ejemplo, pancuronio, atracurionio, etc.) o con Miastenia Gravis, por el efecto inhibitorio de la descarga presináptica de Ach.
- **Otros menos frecuentes:** Parestesias y alteración en el nervio óptico.

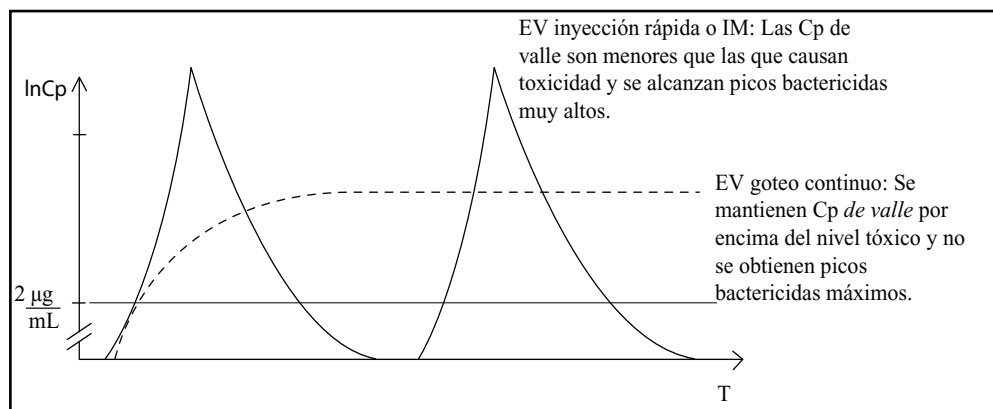


Figura 5: Curva Valle-Pico

Espectro antibacteriano

El espectro está básicamente dirigido a bacterias aerobias gram negativas como *E. Coli*, *Pseudomona auriginosa*, *Proteus mirabilis*, *Serratia*, *Klebsiella* y *Enterobacter*, entre otros. Tienen limitada acción contra gram positivos y gérmenes anaerobios. A pesar de que *in vitro* tengan actividad contra *Staphylococcus aureus* y *epidirmidis*, no se los debe utilizar ya que generan resistencia muy rápidamente.

Prototipos

Estreptomicina

Se la utiliza poco en comparación con otros aminoglucósidos. Se la puede combinar con penicilina G para tratar la endocarditis bacteriana subaguda, aunque es de elección la gentamicina. También se la usa para el tratamiento de la peste. Su principal indicación estaría dada para el tratamiento de la tuberculosis multiresistente junto a rifampicina, piracinamida, isoniácida y etambutol.

Gentamicina

Es el aminoglucósido de elección por su eficacia contra bacterias gram negativas aerobias y su bajo costo. Sin embargo debe recordarse que el uso de aminoglucósidos debe limitarse solo al tratamiento de infecciones graves y aquellas en que son menos eficaces los otros antimicrobianos.

Usos: Infecciones graves por gram negativos, entre ellos *Pseudomonas*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, etc. Como por ejemplo sepsis, neumonías nosocomiales, endocarditis, peritonitis y osteomielitis.

Amikacina

Tiene la particularidad de ser el aminoglucósido de más amplio espectro y sobre todo la cualidad de no ser sensible a la inactivación enzimática a cargo de las bacterias resistentes, por poseer cadenas laterales protectoras. Por ello, se la utiliza para el tratamiento de infecciones intrahospitalarias.

Neomicina

Dada la elevadísima toxicidad de esta droga, no se administra por vía sistémica sino que se la utiliza en forma tópica para infecciones de úlceras, heridas, quemaduras, etc. y por vía oral para preparar el intestino en el preoperatorio de una cirugía del tracto gastrointestinal (no se absorbe por vía oral).

Tobramicina

Se la utiliza en gotas oftálmicas, sola o en combinación con un corticoide, para el tratamiento de con-

juntivitis y prevención de las mismas en pacientes con cuerpo extraño ocular o úlceras de córnea.

Cloranfenicol

Es un ATB de amplio espectro, considerado de segunda elección y utilizado sólo en situaciones muy particulares en donde no se cuenta con otras posibilidades farmacológicas por resistencia o alergia, debido a sus efectos potencialmente letales sobre la médula ósea.

Mecanismo de acción

Luego de penetrar fácilmente al interior de las bacterias (probablemente por difusión facilitada) se une a la subunidad 50s del ribosoma bacteriano, cerca del sitio de unión de macrólidos y clindamicina, con quienes establece inhibición competitiva. Allí inhibe la síntesis proteica al evitar la formación del enlace peptídico entre la cadena en crecimiento y el nuevo aminoácido (inhibe la peptidil-transferasa ribosomal). Las células eritropoyéticas de mamíferos son particularmente sensibles a este fármaco.

Mecanismo de resistencia

Es un problema la cada vez mayor resistencia de gérmenes a cloranfenicol *in vivo*. Las bacterias gram negativas la adquieren por conjugación a través de un plásmido que codifica para una acetiltransferasa encargada de inactivar al ATB (impidiendo su unión a la subunidad 50s). Las gram positivas quizás también dependen de una enzima acetiladora.

Otros mecanismos propuestos son reducción de la permeabilidad a la droga y mutación con modificación del blanco.

Cinética

Se lo puede administrar tanto por vía oral como parenteral. Se distribuye perfectamente a todos los compartimentos corporales, incluso LCR (60% de la Cp) y se acumula en encéfalo. Atraviesa la placenta y se excreta por leche materna. Su eliminación está dada por metabolización hepática (se debe ajustar en pacientes con cirrosis u otro tipo de insuficiencia hepática), conjugación con glucurónico y excreción del conjugado por riñón; su vida media es de 4 horas.

La variabilidad de la cinética del cloranfenicol en neonatos y lactantes, sumada al riesgo de efectos adversos graves dosis dependientes obliga a realizar mediciones seriadas de la Cp en este tipo de pacientes.

Efectos adversos

Varios de los efectos adversos del cloranfenicol se deben a que inhibe también la síntesis de proteínas de la membrana mitocondrial del ser humano.

Dosis dependiente

- Anemia, por supresión de la serie eritroide, a veces también se observa granulocito y trombocitopenia. Este efecto es predecible y reversible.
- **Sme. del niño gris.** Este efecto adverso se da en neonatos, sobre todo en prematuros, comienza días después de iniciado el tratamiento y es debido a la inmadurez de los sistemas de eliminación hepático y renal. Se manifiesta por vómitos, inapetencia para mamar, respiración irregular y rápida, distensión abdominal, deposiciones de heces laxas y verduzcas, piel de tonalidad gris ceniciento, cianosis e hipotermia. El tratamiento se realiza con exanguineotransfusión y hemoperfusión con carbón vegetal activado. Tiene una mortalidad del 40%.
- Nauseas, vómitos y sabor desagradable.

Idiosincráticos

- Aplasia medular irreversible y mortal (como toda reacción idiosincrásica depende de la interacción del fármaco con características específicas del sujeto). Aparece 1 en 30 000 casos.
- Reacciones de hipersensibilidad como erupciones en piel, fiebre, angioedema, todas éstas infrecuentes.

Espectro antibacteriano

Posee un espectro de acción muy amplio, incluyendo bacterias aerobias y anaerobias gram positivas, como *S. aureus*, *enterococos* y bacilos intestinales gram negativos, como *Salmonella*. También es activo contra *espiroquetas* y especies de *rickettsia*, *Mycoplasma* y *Chlamydia*. Es bactericida contra *H. influenzae*, *N. meningitidis* y *neumococo*. También actúa contra *Brucela* y *Bordetella pertussis*. Es activo contra anaerobios incluyendo *B. fragilis*.

Aplicaciones terapéuticas

El cloranfenicol siempre debe ser utilizado en situaciones que lo ameriten, debido a sus efectos adversos muy graves.

Antes se lo utilizaba para el tratamiento de la Fiebre Tifoidea, aunque ahora se prefieren la ampicilina o el cotrimoxazol, que son más inocuos.

Se lo puede utilizar como fármaco de segunda elección para el tratamiento de meningitis bacteriana (especialmente por *H. influenzae*), en pacientes alérgicos a otros fármacos.

El cloranfenicol es muy eficaz para tratar infecciones por anaerobios, en vez de utilizar metronidazol o clindamicina.

Para el tratamiento de la rickettsiasis se lo puede utilizar si están contraindicadas las tetraciclinas, como IRC, en embarazadas y niños menores de 8 años.

Interacciones

El cloranfenicol inhibe de manera reversible las enzimas del citocromo P450 microsómico del hígado. De esta manera prolonga la vida media de fármacos por el metabolizado, como la fenitoína, el dicumarol, etc.

Si se estaba haciendo un tratamiento prolongado con fenobarbital o rifampicina, lo que ocurre es la disminución de la vida media del cloranfenicol, ya que se induce su metabolismo.

Cotrimoxazol (o Trimetoprim-Sulfametoxazol)

Es una droga altamente utilizada, en especial para el tratamiento de la infección urinaria baja, también para combatir la otitis, sinusitis, bronquitis y neumonía por *Pneumocystis*. Es una combinación de dos drogas que actúan en pasos diferentes de la síntesis de un nutriente esencial para la bacteria como lo es el tetrahidrofolato, de modo que su efecto es sinérgico.

Mecanismo de acción

Se suman los mecanismos de acción del trimetoprim con el del sulfametoxazol. Ambos compuestos actúan en diferentes pasos de la síntesis del **tetrahidrofolato**, compuesto esencial para la reacción de transferencia de un solo carbono en bacterias.

Las sulfonamidas, como el sulfametoxazol, son análogas estructurales del PABA (ácido para-amino-benzoico) y antagonistas competitivos de la enzima dihidropteroato sintetasa (ver dibujo), enzima inicial en la síntesis de tetrahidrofolato.

El trimetoprim es un inhibidor selectivo de la dihidrofolato reductasa de organismos inferiores. Esta enzima permite la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato.

Los microorganismos sensibles utilizan ácido fólico sintetizado por ellos mismos, no son afectados aquellos que lo captan del medio como lo hacen las células eucariotas.

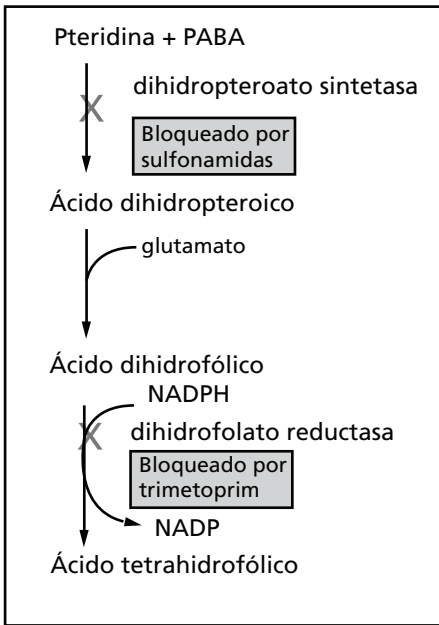


Figura 6: Síntesis de tetrahidrofolato

Mecanismo de resistencia

Es menor que el que se deriva del uso de uno u otro antibiótico por separado, ya que si un microorganismo adquiere resistencia a uno puede ser destruido por el otro. La manera más común es a través de plásmidos.

Cinética

Se administran vía oral en una relación de 5 a 1 (sulfametoxazol-trimetoprim) para que alcancen en plasma una relación de 20 a 1 (ya que el trimetoprim es más potente que el sulfametoxazol y, al tener un volumen de distribución mucho mayor, sólo se lo da en una cantidad cinco veces mayor que el segundo). El tiempo medio del preparado es de 10 hs. aproximadamente. Llega a LCR, esputo y bilis. Se excreta por orina con un valor de alrededor del 50% inalterado.

Efectos adversos

Los más frecuentes son alteraciones en piel de tipo alérgico, como dermatitis, rash cutáneo, urticaria, etc. Al nivel gastrointestinal se producen náuseas y vómitos, siendo más rara la diarrea. También se puede ver glositis y estomatitis de manera común. En SNC produce cefalea, mareos y alucinaciones. Una reacción rara es la hepatitis colestásica alérgica. La posibilidad de deficiencia de folato está dada en per-

sonas con déficit del mismo, se manifiesta por anemia megaloblástica, granulo y trombocitopenia.

Espectro antibacteriano

Son sensibles a él un amplio espectro de bacterias como *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *S. viridans* (gram positivos), *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Serratia*, *Shigella*, *Salmonella* y *Yersinia*, entre otros gram negativos. También lo es *Pneumocystis carinii*. Bacterias de difícil tratamiento como son *Pseudomonas auriginosa*, *B. fragilis* y enterococos son resistentes.

Aplicaciones terapéuticas

- Tratamiento de infección urinaria baja. Es de primer elección y solo se la administra por tres días, con intervalo en la dosis de 12 hs.
- Infecciones de la vía aérea. Se la utiliza para tratar otitis media, sinusitis y exacerbación de bronquitis crónica.
- Tratamiento de la Shigellosis, como ATB de segunda elección, después de fluorquinolonas.
- Tratamiento de la fiebre tifoidea (es muy utilizado aunque se prefiere la ampicilina).
- Tratamiento y profilaxis para neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes con SIDA y neutropénicos.

Antibióticos Macrólidos

Son un grupo de fármacos antibióticos bacteriostáticos, generalmente utilizados como drogas de segunda elección o como alternativa en pacientes alérgicos a la penicilina para tratar faringitis, otitis media, sinusitis y bronquitis, aunque tienen especial indicación para el tratamiento de gérmenes intracelulares atípicos como *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Legionella*. Son el tratamiento de elección para neumonías de la comunidad en pacientes jóvenes.

Prototipos

- antiguo: **Eritromicina**
- modernos: **Claritromicina, Azitromicina**

Mecanismo de acción

Su actividad bacteriostática depende de la inhibición de la síntesis de proteínas, al unirse a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano y dificultar la traslocación de la cadena en crecimiento desde el sitio aminoacídico al sitio peptídico (inhibe la actividad de traslocasa).

Penetran al interior celular más fácilmente en su forma no ionizada y dado que son bases débiles,

adoptan predominantemente esta forma a pH alcalino: es por ello que a pH alto mejoran su eficacia.

Resistencia bacteriana

Es debida a modificaciones mediada por plásmidos. Se produce por reducción de su permeabilidad a través de la pared bacteriana, alteración del tarjet, subunidad 50s (por metilación) e inactivación enzimática por esterases.

Cinética

Se absorben bastante bien por VO, aunque de manera incompleta, principalmente la eritromicina; se destruyen por el ácido gástrico por lo cual se las expenden con cubierta entérica. Los alimentos en general disminuyen su absorción, por lo que se recomienda la administración antes de las comidas. Se puede dar la eritromicina por vía endovenosa, con mala tolerancia. Se distribuyen ampliamente en todo el organismo, exceptuando LCR y encéfalo, y llegan hasta el interior celular, lo que les da un gran volumen de distribución (30 l/kg). Atraviesan la barrera placentaria y se encuentran en la leche materna.

Su eliminación es principalmente hepática, a través de la bilis, la eritromicina sin cambios y metabolizada en una parte la claritromicina, y su eliminación renal es despreciable (2%), por lo que no debe ajustarse la dosis en IRC.

Debido a la vida media de la eritromicina de 1,6 hs., se la administra 4 veces por día (cada seis horas), mientras que a la claritromicina se la puede dar en dos tomas diarias y la azitromicina en una sola.

Los nuevos macrólidos poseen una tolerancia gastrointestinal mayor que la eritromicina y un mejor régimen posológico, aunque su precio es muy superior.

Efectos adversos

Raramente se producen efectos adversos graves con macrólidos, siendo los más comunes las molestias gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos, dolor epigástrico y diarreas (que podrían deberse a la estimulación de los receptores de motilina gastrointestinales). También se puede encontrar sabor metálico debido a su acumulación en glándulas salivales. El efecto adverso más grave sería la hepatitis colestásica (aunque rara), que se inicia con náuseas, vómitos y cólicos similares a los biliares, seguidos de ictericia, fiebre, eosinofilia y aumento de las transaminasas. Al parecer, estaría mediado por hipersensibilidad. Otras reacciones de hipersensibilidad menos graves incluyen erupciones cutáneas, fiebre y/o eosinofilia, etc.

Otro de los efectos adversos sería la tromboflebitis, producida por la administración EV de eritromicina.

Espectro antibacteriano

Tienen principal actividad contra bacterias gram positivas, ya que se acumulan hasta 100 veces más en ellas que en las gram negativas. Y debido a la posibilidad de llegar al interior celular, tienen utilidad contra parásitos intracelulares como *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Legionella*. Carecen de actividad contra bacilos gram negativos intestinales.

La claritromicina es más potente contra estreptococos y estafilococos sensibles a eritromicina que ésta última. Actúa contra *Monaxella catarrhalis* y *M. pneumoniae*.

La azitromicina posee menor actividad contra gram positivos, pero es la más activa contra *H. Influenzae*, *M. catarrhalis*, *Chlamydia* y *M. pneumoniae*.

Aplicaciones terapéuticas

Neumonía de la comunidad, como tratamiento empírico (sin la realización del esputo), en pacientes jóvenes, que poseen buen estado general y un patrón atípico en la RX de tórax.

Se la puede utilizar para la neumonía por *Legionella*, aunque las tetraciclinas son de elección.

Se la puede utilizar también en infecciones urogenitales y pulmonares causadas por *Chlamydia*.

Para la tos ferina, producida por *bordetella Pertussis*, tanto para el tratamiento como para la profilaxis.

Se la utiliza para el tratamiento de infecciones por gram positivos en pacientes alérgicos a la penicilina.

La eritromicina se la utiliza como alternativa para el tratamiento de la sífilis en alérgicos a la penicilina.

En pacientes con SIDA se la utiliza para tratar infecciones por gérmenes atípicos (*Mycobacterium avium*), la encefalitis por toxoplasma y diarrea por criptosporidium.

La claritromicina se utiliza en combinación con otras drogas para el tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori*.

Interacciones

Por ser inhibidores del CYP450, potencian los efectos de las drogas metabolizadas por el mismo, como la carbamazepina, valproato, warfarina, etc.

Quinolonas

Es un grupo de ATB, bactericidas de amplio espectro, muy utilizados dada su eficiencia y carencia relativa de efectos adversos.

Prototipos

- **Ciprofloxacina**
- **Norfloxacina**

Mecanismo de acción

Bloquean la ADN girasa bacteriana, enzima que regula el desenrollamiento de la doble hélice para que ésta pueda servir de plantilla para la replicación bacteriana. Las células eucariotas no poseen ADN girasa, sino una similar llamada topoisomerasa, la cual solo puede ser inhibida por las quinolonas a dosis muy altas.

Mecanismo de resistencia

Ocurre poco frecuentemente, por mutación del gen que codifica la ADN girasa.

Cinética

Se absorben bien luego de ingerirlas vía oral y su absorción no es disminuida por la ingestión de alimentos, aunque prolongan el tiempo total de la misma. Los antiácidos que contienen magnesio o aluminio, el sucralfato, el hierro oral y el calcio oral entre otros disminuyen la absorción. Se distribuyen ampliamente, encontrándose mayores concentraciones en orina, riñón, pulmón y tejido prostático, así como también en el interior de macrófagos y neutrófilos, que en el suero. Su penetración a LCR es baja, por lo que no se la utiliza para tratamiento de meningitis.

La vía de eliminación es renal, con una vida media de 4 horas aproximadamente. Debe ajustarse la dosis en pacientes IRC.

Efectos adversos

Por lo general son ATB bien tolerados.

- Inespecíficos (como náuseas, vómitos, cefalea y malestar gastrointestinal). Son los más frecuentes.
- Excitación del SNC (irritabilidad, alucinaciones, delirio) y convulsiones, sobre todo en pacientes que los combinan con un AINE (ya que potencian su efecto a este nivel).
- Alteraciones del cartílago, con artritis y deformidad en prepúberes y malformaciones congénitas esqueléticas en hijos de madres embarazadas tratadas con quinolonas. Ambos grupos (prepúberes [menores de 18 años] y embarazadas) y mujeres que estén amamantando están bajo contraindicación de fluoroquinolonas.

- Inhibición del metabolismo de teofilina, con potenciación de esta última (lo que favorece los efectos adversos estimulatorios centrales y las convulsiones).
- Metahemoglobinemia.

Espectro antibacteriano

Son activos contra la gran mayoría de los patógenos de las vías urinarias, como los gram negativos: *E. coli*, *Proteus*, *Enterobacter*) y gastrointestinales como *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*. También tienen actividad contra estafilococos (inclusive los resistentes a meticilina, aunque en un bajo porcentaje, por lo cual no se lo usa con este fin), *Pseudomonas aeruginosa* (tiene mayor actividad la ciprofloxacina) y algunos patógenos intracelulares como *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Brucella* y *Mycobacterium tuberculosis*. No poseen actividad contra gérmenes anaerobios.

Aplicaciones terapéuticas

- Infecciones de las vías urinarias. Tienen la misma eficacia la ciprofloxacina, la norfloxacina y el cotrimoxazol para tratarlas. Aunque a éstas se las prefiere para tratar las infecciones urinarias altas.
- Prostatitis. Son los ATB de elección en un tratamiento de alrededor de un mes de duración, ya que concentran en el tejido prostático.
- Enfermedades de transmisión sexual. Con excepción de la sífilis, las enfermedades venéreas más comunes como las causadas por gonococo, *Chlamydia trachomatis* y *Haemophilus ducreyi* están cubiertas por el espectro de las fluoroquinolonas.
- Diarreas producidas por *E. coli* enterotoxigénica (diarrea del viajero), *shigelosis*, *salmonella*, etc. Es el tratamiento de elección de las diarreas infecciosas, aunque en las diarreas acuosas, por lo general, se prefiere evitar los ATB y hacer solamente tratamiento dietético.
- Infecciones de partes blandas, osteomielitis y artritis séptica aunque no son de primera elección.
- Se la puede combinar con un aminoglucósido en pacientes neutropénicos febriles alérgicos a la penicilina con una actividad levemente menor.
- Se la utiliza en combinación con otras drogas para tratar TBC multirresistente.
- La norfloxacina se utiliza como prevención de la peritonitis bacteriana espontánea en cirróticos.

Nuevas quinolonas

Entre ellas encontramos a la **levofloxacina** y la **gatifloxacina**. Éstas poseen mayor actividad contra gér-

menes gram positivos aerobios como neumococo, enterococo y estafilococo, aunque menor actividad contra gram negativos que la ciprofloxacina. Se los llama quinolonas supradiafragmáticas, ya que se las puede utilizar para tratar neumonía de la comunidad, sinusitis, bronquitis y exacerbación de EPOC. Son mucho más caras.

Tetraciclinas

Son un grupo de ATB bacteriostáticos de amplio espectro, activos contra gérmenes gram positivos y gram negativos aerobios y anaerobios, y gérmenes atípicos como *clamydia*, *mycoplasma* y *rikettsia*. Sin embargo, la resistencia que se ha generado contra estos compuestos y principalmente su gran cantidad de efectos adversos ha disminuido su utilidad, por lo que generalmente se las emplea como drogas de segunda elección.

Prototipos

- Antigua: **Tetraciclinas**
- Nueva: **Doxiciclina** (es menos tóxica, posee un tiempo medio más largo, es más potente, más liposoluble (mejor biodisponibilidad), y no se acumula en IRC)

Mecanismo de acción

Ingresan al espacio periplásmico de bacterias gram negativas a través de porinas de la membrana externa, o por difusión los compuestos más lipófilos (como son las tetraciclinas más nuevas); desde allí, por transporte activo, se dirigen al citoplasma (el mecanismo en los gram positivos está menos comprendido pero también depende de energía). Una vez en el interior bacteriano se unen a la subunidad 30s ribosomal e inhiben reversiblemente la unión del complejo ARNt-aminoácido al sitio aceptor del ribosoma. Así evitan el agregado de nuevos aminoácidos a las proteínas en formación, por lo cual son bacteriostáticos.

Mecanismo de resistencia

En general es inducible y mediado por plásmidos y ocurre por tres mecanismos posibles:

1. Menor concentración de ATB en el sitio de acción por reducción de la permeabilidad o expulsión activa del interior bacteriano.
2. Menor unión a la subunidad 30s por protección por proteínas bacterianas.
3. Inactivación enzimática de la misma.

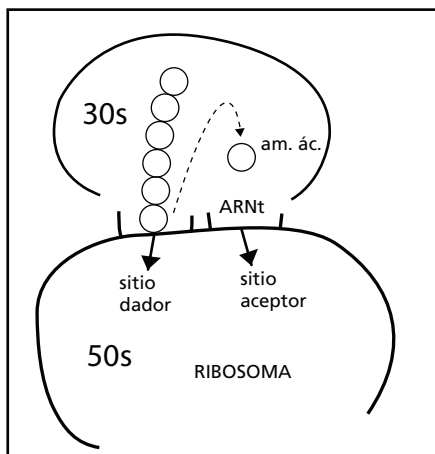


Figura 7: Mecanismo de acción de las Tetraciclinas

Cinética

Absorción: Su absorción es, en general, incompleta y muy variable entre individuos, y se reduce en presencia de alimentos. Esto ocurre sobre todo con tetraciclinas antiguas más que con las nuevas. Al aumentar la dosis aumenta la fracción no absorbida. Esta fracción no absorbida genera frecuentes efectos adversos gastrointestinales y disbacteriosis.

Por último, cabe aclarar que las tetraciclinas forman quelatos con cationes di y trivalentes (como Ca^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+}) por lo que se absorben mal cuando se ingieren con lácteos, antiácidos, complementos de hierro, etc.

Distribución: Las tetraciclinas se distribuyen ampliamente por todo el organismo, penetran bien a LCR, atraviesan placenta y aparecen en la leche. Además, se acumulan en células del SRE (hígado, bazo, ganglios, médula ósea) y se adsorben a la superficie de tejidos duros como hueso y dientes (aun en los que no han brotado) al formar quelatos con los cationes allí presentes.

Eliminación: La mayoría de las tetraciclinas se eliminan por vía renal y biliar (luego de metabolismo hepático) y sufren circulación enterohepática. Se acumulan en pacientes IRC.

La **doxiciclina** se elimina principalmente por biliar en forma de conjugados que forman quelatos en la luz gastrointestinal, lo que impide su circulación enterohepática, y no se acumulan en IRC.

La vía de administración más utilizada es la oral, ya que hay riesgo de tromboflebitis al administrarla por vía endovenosa y absorción irregular por vía intramuscular. La vía tópica se utiliza para piel y ojo.

	Tetraciclina	Doxiciclina
Absorción	VO	VO
Biodisponibilidad	60%	90%
Administración con alimentos	Disminuye la biodisponibilidad	Disminuye la biodisponibilidad
Administración junto a cationes	Disminuye la biodisponibilidad	Disminuye la biodisponibilidad
Eliminación	Renal principalmente	Biliar como quelatos
Circulación entero-hepática	Sí	No (por ser excretada como quelatos)

Tabla 4: Comparación entre Tetraciclina y Doxiciclina

Efectos adversos

De la vía de administración:

- *Via oral*: irritación gastrointestinal (que generalmente se aplaca al tomar los medicamentos con alimentos, evitar lácteos). Se manifiesta por ardor, molestias epigástricas, náusea, vómito, diarrea (que no debe confundirse con la producida en la colitis pseudomembranosa), etc.
- *Intravenosa*: tromboflebitis por irritación vascular.
- *Intramuscular*: dolor en el sitio de inyección y absorción errática.
- Fotosensibilidad, reacción inflamatoria de la piel expuesta al sol.
- Hepatotoxicidad (sobre todo en embarazadas) que se manifiesta como degeneración grasa.
- Toxicidad renal, incrementa la azoemia en pacientes insuficientes renales, diabetes insípida.
- Coloración amarillada del esmalte dentario del niño menor de 9 años, de manera irreversible.
- Alteraciones en el crecimiento óseo en niños, generalmente reversible, producida por la adsorción a la superficie ósea.
- Hipertensión cerebral, simulando un tumor cerebral, produciendo abombamiento de las fontanelas en lactantes.
- Disbacteriosis gastrointestinal y/o general (por ejemplo, candidiasis vaginal).
- Hipersensibilidad (poco frecuente).

La ingesta de tetraciclinas vencidas causa gran toxicidad renal con aparición de un Sme. de Fanconi o pseudofanconi, con glucosuria, aminoaciduria, bicarbonaturia, poliuria y sus consecuencias sistémicas (acidosis metabólica, con náuseas y vómitos e hiperventilación de Kussmaul, polidipsia, etc.).

Espectro antibacteriano

Tienen actividad contra una amplia gama de bacterias tanto gram positivas como gram negativas aerobias y anaerobias, así como también contra gérmenes atípicos.

Por lo general se trata de no utilizarlos contra gram positivos debido a resistencia y a la posibili-

dad de usar mejores ATB. Los gram negativos tienen importante resistencia a las tetraciclinas también, especialmente la *Pseudomonas aeruginosa*; las enterobacterias son resistentes en menor medida. Éstas son particularmente útiles para tratar infecciones por *H. ducreyi*, *Brucella* y *Vibrio Cholerae*.

Aunque tienen actividad contra anaerobios, su actividad contra *Bacteroides fragilis* es menor que otros ATB.

Es de gran utilidad para tratar rickettsias, espiroquetas como *Treponema pallidum* y *Borrelia*, entre otras.

Sobre la flora intestinal produce alteraciones debido a su amplio espectro, causando cambios en las heces, volviéndose de color verde amarillento y sin olor, pudiendo dar colitis pseudomembranosa.

Tienen especial utilidad para tratar la *Chlamydia Psitaci* y *Legionella*, y son de segunda elección para otros gérmenes atípicos como la *Chlamydia Pneumoniae* y el *Mycoplasma Pneumoniae*.

Aplicaciones terapéuticas

- *Brucelosis*: las tetraciclinas son de primera elección, junto con rifampicina, en un tratamiento de 6 semanas.
- *Psitacosis*: producida por *Chlamydia psitaci*, también aquí son de primera elección, en tratamientos de 14 a 21 días.
- *Linfogranuloma venéreo*: producido por la *Chlamydia Trachomatis*.
- *Cólera*: es de primera elección para erradicar al vibrio, aunque no sustituye al tratamiento de reposición de líquidos con sales de la OMS.
- Tratamiento alternativo de *Helicobacter pylori*.
- *Infecciones por gérmenes atípicos* como *Rickettsia* (de primer elección), *Chlamydia* y *Mycoplasma* (aunque se prefiere a los macrólidos).
- Son de segunda elección para tratar infecciones venéreas e infecciones del tracto urinario y respiratorio.

Metronidazol

Es un fármaco muy utilizado, activo contra anaerobios (superior a la clindamicina en tratamiento de abscesos cerebrales, ya que ésta última no penetra la

barrera hematoencefálica). También se lo utiliza para las infecciones por protozoos como *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia* y *entamoeba histolytica*.

Mecanismo de acción

Es un profármaco. Al llegar al interior de las células, eucariotas y procariotas, es reducido por ciertas enzimas reductasas, que lo convierten en un intermediario altamente reactivo, capaz de interactuar con diversas macromoléculas vitales de la célula, como ácidos nucleicos, lípidos de membrana, etc., destruyéndolas.

Cinética

Se absorbe completamente por vía oral, y se distribuye ampliamente, incluido el LCR, capacidad importantísima que lo distingue de la clindamicina.

Posee un tiempo medio de aproximadamente 6 hs., se elimina eminentemente por metabolización hepática (los inductores como rifampicina, fenobarbital y etanol, aceleran su depuración, mientras que los inhibidores enzimáticos como la cimetidina disminuyen su eliminación).

Se lo administra por vía IV durante el tratamiento por anaerobios, excepto en la colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* y el tratamiento antiprotozoario en los que se utiliza por vía oral. En el tratamiento de la *Trichomonas vaginalis* se lo administra en óvulos vaginales en la mujer y por vía oral en el hombre.

Efectos adversos

Se lo considera un fármaco relativamente inocuo ya que no se producen generalmente efectos adversos que lleven a suspender el tratamiento.

- Inespecíficos como náusea, vómitos, malestar gastrointestinal, son los más frecuentes.
- Neurotoxicidad central, produciendo mareos, vértigo y convulsiones; y neurotoxicidad periférica, dando neuropatía periférica con parestesias o insensibilidad de las extremidades. Este efecto adverso obliga a suspender el tratamiento.
- Síndrome similar al disulfiram, por lo que se recomienda no consumir alcohol durante el tratamiento.
- Carcinogénesis.
- Teratogénesis gestacional, por lo que está contraindicado durante el embarazo en el primer trimestre.

Aplicaciones terapéuticas

- Tratamiento de infecciones por anaerobios.

- Tratamiento de infecciones por *Trichomonas vaginalis*.
- Diarrea producida por *giardia* e infección por *Entamoeba histolytica*.
- Erradicación de *Helicobacter pylori*, de segunda elección, junto con otro grupo de drogas.

Clindamicina

Es un ATB del grupo de las Lincosamidas, de acción bacteriostática, útil contra cocos gram positivos –aunque no se la utiliza para este propósito por sus efectos adversos– y la mayoría de las especies de anaerobios (incluyendo *B. fragilis*).

Mecanismo de acción

Inhibe reversiblemente la síntesis proteica bacteriana al ligarse a la subunidad 50s del ribosoma bacteriano. En este sitio también actúan macrólidos y cloranfenicol, que por ello establecen entre sí una inhibición competitiva.

Mecanismo de resistencia

El más importante está mediado por plásmidos y se basa en la modificación enzimática del sitio blanco o *tarjet*. Otros mecanismos incluyen reducción de la permeabilidad al fármaco e inactivación enzimática del mismo.

Cinética

Se puede administrar por VO con una muy buena biodisponibilidad, o por vía parenteral, con intervalos de 6 hs. Se distribuye ampliamente, incluyendo el LIC, huesos y abscesos. Aunque no alcanza concentraciones importantes en LCR (sí en tejido encefálico –tratamiento de la encefalitis por *Toxoplasma*–). Se elimina previo metabolismo hepático por bilis y orina, sólo un porcentaje escaso se excreta intacto por orina. Hay que tener cuidado con los pacientes insuficientes hepáticos porque la droga se acumula en ellos.

Efectos adversos

- Diarrea, hasta en el 20% de los pacientes.
- Colitis pseudomembranosa; es el fármaco que más la produce. Es una afección producida por la toxina de *Clostridium difficile*, caracterizado por un cuadro de dolor abdominal, diarrea disenteriforme (moco, pus o sangre) y fiebre. A la fibrocolonoscopia se observa la formación de placas blancas o amarillentas sobre las paredes del colon. Este cuadro puede ser letal.

- Hipersensibilidad, apareciendo erupciones cutáneas, fiebre, anafilaxia, hasta en el 10% de los tratados con clindamicina.
- Granulocitopenia y trombocitopenia, probablemente de origen alérgico.
- Se produce movimiento de las enzimas hepáticas, y potencia el efecto de bloqueantes neuromusculares, cuando se los administra concomitantemente.

Espectro antibacteriano

Tiene actividad contra gram positivos como neumococos, estreptococos pyogenes y viridans con una potencia similar a la eritromicina. También actúa contra *S. aureus* principalmente contra los MS, pero una cantidad significativa de cepas MR es sensible a clindamicina.

La clindamicina es muy activa contra anaerobios incluyendo *Bacteroides fragilis*, siendo éste su principal uso.

Aplicaciones terapéuticas

Es especialmente útil para el tratamiento de infecciones por anaerobios, sobre todo causadas por *B. fragilis*, como por ejemplo abscesos intraabdominales (combinada con un aminoglucósido). La utilización de clindamicina para tratar abscesos en SNC no es válida, ya que su penetración a LCR es escasa (aquí se utiliza metronidazol o cloranfenicol junto con penicilina).

Se la administra como monodroga para el tratamiento de abscesos pulmonares (más comúnmente producida por broncoaspiración en alcohólicos, pacientes en coma, etc.).

En niños se lo usa para tratar la osteomielitis y en pacientes con pie diabético combinado con ciprofloxacina debido a su gran penetrabilidad en hueso.

Para el tratamiento de la encefalitis aguda por toxoplasma, combinada con pirimetamina y para neumonía por PCP (*Pneumocystis carinii*) junto con primaquina, todo esto en pacientes con SIDA (aunque no son de primera elección).

Se la puede utilizar para infecciones por gram positivos, pero debido al alto porcentaje de efectos adversos, tanto leves como potencialmente mortales, no estaría indicado administrar clindamicina.

Vancomicina

Es un ATB bactericida que junto con la teicoplanina forman el grupo de los **glucopéptidos**. Es ampliamente utilizado para el tratamiento de infecciones intrahospitalarias producidas por gérmenes resis-

tentes como lo es el *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. Se lo considera ATB de reserva, ya que se trata de utilizarlo lo menos posible para evitar generar resistencia. Su actividad contra gram negativos, anaerobios y otros es despreciable.

Mecanismo de acción

Como los β -lactámicos, inhibe la tercera fase de síntesis de peptidoglicano (formación de enlaces cruzados). Esto ocurre no por inhibición de la transpeptidasa, sino por ligamiento del ATB al extremo d-alanil-d-alanina de las unidades precursoras, lo que impide su unión por la enzima.

Mecanismo de resistencia

Se debe a la expresión de una enzima que modifica el precursor del peptidoglicano, que por esto deja de ligar vancomicina. Esta enzima es inducible en ciertos enterococos. No es frecuente, por lo que es un ATB muy útil en el ambiente hospitalario.

Cinética

Tiene una mala absorción oral por lo cual sólo se lo utiliza por vía parenteral, endovenosa.

Se distribuye ampliamente y cuando las meningitis se inflaman alcanza concentraciones adecuadas en LCR.

Se elimina por vía renal con un tiempo de vida media de 6 hs. Debe ajustarse la dosis en la IRC.

Efectos adversos

- Reacciones de hipersensibilidad varias, como exantemas, fiebre, urticaria, etc.
 - Ototoxicidad reversible, dosis dependiente.
 - Nefrotoxicidad, también dosis dependiente.
- Éstos dos últimos se ponen de manifiesto con más frecuencia al combinarlo con otros fármacos ototóxicos y nefrotóxicos, o cuando la Cp del ATB aumenta mucho por IRC o dosis excesivas.
- Sme. del hombre Rojo, en el que se observa una rubicundez por vasodilatación cutánea producida por la liberación de histamina, taquicardia e hipotensión; es más común cuando se realiza la inyección rápida.

Aplicaciones terapéuticas

- **Infecciones graves** por cocos gram positivos, sobre todo si se sospecha *S. aureus* meticilino resistente, enterococos o estafilococos coagulasa negativos, todos más frecuentes intrahospitalarios.

- **Colitis pseudomembranosa**, administrándolo por vía oral.

Antimicóticos

Son un grupo de drogas utilizadas para tratar infecciones producidas por hongos. Se los puede dividir en:

- Antimicóticos de acción sistémica (como Anfotericina B; azoles como el ketoconazol, fluconazol; Griseofulvina)
- Antimicóticos de acción local (como la Nistatina)

Azoles

Son antimicóticos activos contra la mayoría de las micosis profundas, que a diferencia de la anfotericina B pueden administrarse por vía oral; su uso más común es en cremas para el tratamiento de micosis superficiales. Son relativamente poco tóxicos y no son útiles en casos graves ni en pacientes inmunodeprimidos.

Se los clasifica en:

- Derivados *imidazólicos*, cuyo prototipo es el **ketoconazol**.
- Derivados *triazólicos*, como el **itraconazol** (muy similar al ketoconazol) y **fluconazol** un congénere fluorado. Los triazoles son muy superiores a los imidazoles por metabolizarse más lentamente (poseen tiempo medio más prolongado) y por generar menor cantidad de efectos adversos relacionados con las hormonas esteroideas.

Mecanismo de acción

Inhiben la esterol 14- α desmetilasa, enzima clave de la síntesis de ergosterol (sustrato de la membrana de los hongos), provocando acumulación de sus precursores. Esto lleva a la alteración de la estabilidad de la membrana plasmática de los hongos sensibles y causa su destrucción.

Ketoconazol

Se administra por VO. Tiene el inconveniente de necesitar un medio ácido para una buena absorción, por lo que la combinación con drogas que aumenten el pH gástrico disminuye la absorción (por ejemplo, ranitidina, omeprazol, antiácidos, etc.).

Se metaboliza extensamente y se elimina por vía biliar. Su tiempo medio es de alrededor de 8 hs. Tiene poca penetrancia al LCR por lo que no se lo utiliza para meningitis.

Es un inhibidor enzimático, por lo que eleva las concentraciones de drogas metabolizadas por la CYP450 como warfarina, ciclosporina, etc. La rifampicina y la fenitoína, al ser inductores micro-

somales, aceleran su metabolismo, disminuyendo su tiempo medio.

Efectos adversos

- Inespecíficos, como náusea, vómitos, cefalea, siendo éstos los más frecuentes.
- Erupciones cutáneas, hepatitis, por hipersensibilidad.
- Alteraciones endocrinas por inhibición de la biosíntesis de esteroides, como irregularidades menstruales, pérdida de la libido y potencia sexual, ginecomastia en hombres y reducción de la respuesta suprarrenal con corticoides de la ACTH.

Aplicaciones terapéuticas

- Infecciones micóticas profundas, excepto mucormicosis y aspergilosis (donde se utiliza anfotericina B).
- Tiña, esta droga llega hasta los queratinocitos.

Itraconazol

Este triazol se utiliza muchas veces en sustitución de ketoconazol por su vida media más larga y su mejor tolerancia.

Fluconazol

Es un triazol fluorado, que puede administrarse por vía oral con buena biodisponibilidad sin importar el pH gástrico, o bien por vía EV.

Se elimina por riñón con un tiempo de vida media de 24 hs aproximadamente. Debe ajustarse su dosis en los pacientes IRC. Se distribuye ampliamente en el organismo, incluso a LCR.

Efectos adversos

- Inespecíficos, como náuseas, vómito, cefalea, malestar GI.
- Hipersensibilidad, pudiendo dar hepatitis o erupciones cutáneas.

Aplicaciones terapéuticas

Micosis profundas, no en pacientes graves ni inmunodeprimidos. Al igual que todos los azoles es ineficaz contra la mucormicosis. Es el único agente por VO útil en la meningitis fúngica.

Anfotericina B

Es un antimicótico de acción sistémica, activo contra la mayoría de los hongos productores de micosis

profunda (cándida, aspergillus, mucor, histoplasma, paracoccidioides, coccidioides, criptococco, etc.)

Mecanismo de acción

Interacciona con el ergosterol de la membrana celular de los hongos, alterando así la permeabilidad de la misma (su estructura poliénica le permite formarle poros).

Mecanismo de resistencia

Los mutantes resistentes sustituyen el ergosterol de sus membranas por otros esteroides precursores. La aparición de resistencia es muy rara, al igual que con otros antimicóticos.

Cinética

Una de las características principales de la anfotericina B es su insolubilidad en agua. Esto impide su administración oral. Se administra sólo por vía EV, con protección UV debido a su fotosensibilidad. Se une extensamente a tejidos por lo que tiene un Vd muy grande, y su tiempo de vida media es de 15 días aproximadamente ya que se acumula en los tejidos. No penetra en LCR de forma adecuada (en las meningitis micóticas se lo administra por vía intratecal).

Efectos adversos

Son drogas con relativa toxicidad, pero debido a la gravedad de la enfermedad es mayor el beneficio que el riesgo al utilizar este antimicótico.

- Hipersensibilidad, produciendo fiebre, broncoespasmo, hipotensión y anafilaxia. Generalmente cesa sola a los 45 minutos y puede prevenirse con corticoides. Aparece sistemáticamente sólo durante la primera vez.
- Nefrotoxicidad dosis dependiente, por vasoconstricción intrarrenal. Es aditiva a la que causan otros compuestos nefrotóxicos como aminoglucósidos y cefalosporinas. Se manifiesta por hiperazoemia y pérdida urinaria de potasio, dando hipopotasemia en el tratamiento prolongado.
- Inespecíficos como cefalea, náuseas, vómito, malestar gastrointestinal, siendo éstos los más comunes.
- Anemia, producida por disminución en la producción de eritropoyetina, secundaria a la toxicidad renal.

Aplicaciones terapéuticas

Es el tratamiento de elección de mucormicosis, aspergilosis y criptococosis (éste por vía intratecal) y

en las formas rápidamente progresivas o peligrosas por inmunodepresión del huésped con histoplasmosis, coccidioides y paracoccidioideomicosis.

Griseofulvina

Es un eficaz antifúngico contra dermatofitos, utilizado por vía oral. No es útil contra otros hongos.

Mecanismo de acción

Se une a proteínas de los microtúbulos, desarmando el huso mitótico e inhibiendo así la mitosis del hongo (tiene una acción similar a la de la colchicina).

Cinética

Se administra por VO, su absorción aumenta si se acompaña de alimentos grasos y disminuye en presencia de barbitúricos. Se elimina por vía renal en forma de metabolitos, con un tiempo medio de un día aprox.

Una vez en plasma, alcanza las células precursoras de los queratinocitos y se acumula en ellas a medida que se van diferenciando. Así, la nueva queratina posee importante cantidad de ATB, lo que hace resistente a la invasión fúngica. Conforme se va eliminando naturalmente la queratina infectada, ésta va siendo sustituida por queratina normal (por lo que se debe esperar varios meses hasta que los hongos son completamente erradicados [9 meses para el tratamiento de uñas y un mes para el pelo]).

Efectos adversos

Son frecuentes y muy variados, a saber:

- Neurológicos, como cefalea, letargia, confusión, vértigo, etc.
- Gastrointestinales, como náusea, vómitos, diarrea, pirosis, etc.
- Hematológicos, como leucopenia, monocitosis, plaquetopenia, etc. Se debe estudiar a los pacientes a través de hemogramas durante el primer mes de tratamiento.
- Reacciones cutáneas, como urticaria, fotosensibilidad, eritema nudoso, etc.
- Efectos estrogenizantes en niños.

Aplicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la tiña capitis, tiña ungueal.
- Pitiriasis versicolor.

Nistatina

Es un antimicótico de uso local, química y estructuralmente similar a la anfotericina B, aunque más tóxico, por lo que no se utiliza por vía sistémica.

Mecanismo de acción

Idéntico a la anfotericina B (interacciona con el ergosterol de la membrana provocando alteración de la permeabilidad).

Utilidad

Se lo usa para el tratamiento local de la candidiasis mucocutánea. Se lo puede dar en óvulos vaginales para la candidiasis vaginal, o en jarabe para tratar la candidiasis bucofaringea.

Desventajas

Posee un sabor amargo y muy desagradable, y para la candidiasis oral hay que hacer buches y tragarla (debido a su gran insolubilidad no pasa a vía sistémica).

Drogas antivirales

Dentro de este grupo se estudian, por su eficacia probada y su utilidad en la terapéutica habitual, antirretrovirales como **zidovudina** y **didanosina**, y los antiherpesvirus, como **aciclovir** y **ganciclovir**.

Aciclovir

Es el principal fármaco utilizado en la terapéutica de la infección por herpesvirus, como el herpes tipo 1 o HSV-1 (herpes labial, esofagitis y encefalitis), el tipo 2 o HSV-2 (herpes genital), virus de la varicela zoster o VZV (varicela, herpes zoster), epstein barr o EBV (causal de mononucleosis infecciosa) mientras que el citomegalovirus es resistente.

Tiene actividad máxima contra HSV-1 y menor contra el HSV-2, VZV y EBV, respectivamente. Se utiliza casi exclusivamente en el tratamiento y profilaxis de infecciones por HSV y VZV.

Mecanismo de acción

Es un análogo estructural del nucleósido de guanina. Dentro de las células infectadas por un herpesvirus, ricas en timidincinasa (codificada por el virus), el aciclovir es fosforilado sucesivamente hasta aciclovirtrifosfato. Éste compite por el lugar de la desoxiguanosina (dGTP) en la cadena en formación viral, produciendo finalización prematura de la cadena.

En resumen, se puede decir que inhibe la síntesis de ADN viral al interrumpir la elongación de la cadena (inhibe de forma competitiva la ADN polimerasa). Por lo que actúa sobre partículas virales en replicación y no sobre los virus ya formados, ni en la fase de latencia.

Su selectividad se explica porque las células no infectadas contienen poca o nula timidincinasa (paso limitante de la fosforilación del aciclovir) y la que posee, muestra escasa afinidad por el fármaco.

Mecanismo de resistencia

Ocurre con frecuencia en sujetos inmunodeficientes, con gran replicación viral, tratados con varios ciclos del antiviral. Se produce por reducción de la producción de timidincinasa, disminución de la afinidad de dicha enzima por el aciclovir o alteración de la estructura de la ADN polimerasa.

Cinética

Se administra por vía oral (en inmunocompetentes), aunque su biodisponibilidad es pobre. También puede darse por vía endovenosa (especialmente en inmunodeprimidos) o aplicarse tópicamente.

Cuando se da por vía sistémica (VO o EV) se distribuye ampliamente por toda la economía. También atraviesa la placenta y la barrera hematoencefálica.

Su vida media es en promedio de 2 hs, por lo que se lo administra cada 4 hs, siendo eliminado por vía renal principalmente; se acumula en pacientes con alteraciones renales.

El val-aciclovir es un profármaco metabolizado en intestino e hígado para aumentar al doble su biodisponibilidad oral.

Efectos adversos

En general son escasos, con buena tolerancia para los pacientes.

- Inespecíficos, como náusea, vómito, rash cutáneo, malestar GI, cefalea, etc.
- Excitación del SNC, temblor mioclonías, delirio y convulsiones.
- Nefrotoxicidad, con IRA reversible, por la precipitación de cristales, sobre todo en pacientes poco hidratados, con escaso volumen de orina.

Estos dos últimos son más frecuentes en pacientes tratados con dosis altas y que poseen deterioro de la función renal previa. (Figura 8)

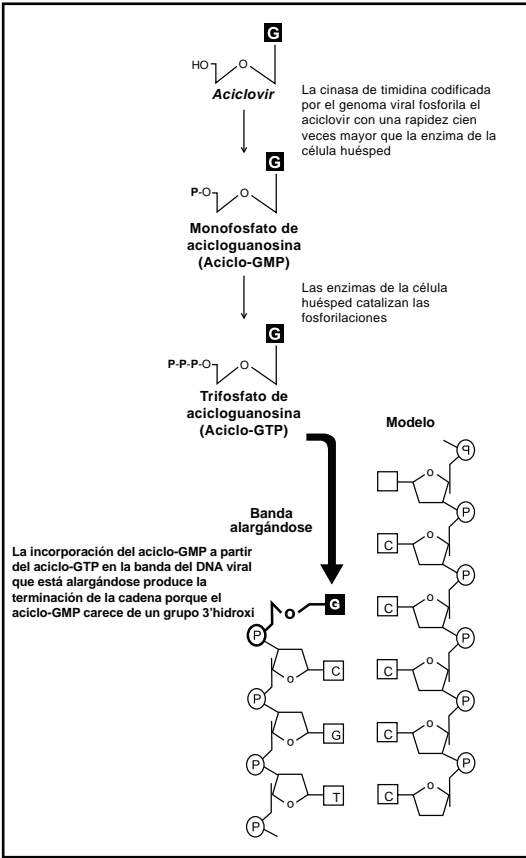


Figura 8: Mecanismo de acción del aciclovir

Ganciclovir

Fue sintetizado debido a que el CMV era resistente al aciclovir. Es un análogo del aciclovir.

Mecanismo de acción

Es convertido a un trifosfato al igual que el aciclovir, pero éste lo hace por otra vía, ya que el CMV no posee timidincinasa. Éste a su vez, produce una inhibición competitiva de la polimerasa del ADN viral y puede incorporarse en el ADN para disminuir la tasa de alargamiento de su cadena.

Cinética

Se utiliza por vía intravenosa, eliminándose por vía renal, y es de elección para el tratamiento de la retinitis por CMV. Es 10 veces más potente que el aciclovir.

Entre sus **efectos adversos** se encuentra la neutropenia grave dependiente de la dosis, principalmente. Éste es carcinogénico como embriotóxico y teratogénico en animales de experimentación.

Zidovudina (o AZT)

Este antirretroviral, conocido comúnmente como AZT, es un análogo de la timidina con actividad contra el HIV-1 y el HTLV-1. Tiene gran actividad contra células agudamente infectadas, mientras que es menos eficaz en células con infección quiescente (una vez que el virus penetra en el genoma celular, la transcriptasa inversa no se utiliza más).

Mecanismo de acción

Es un inhibidor de la transcriptasa inversa, enzima presente en el virión que permite la formación de ADN a partir de ARN viral. El mecanismo de inhibición es similar al del aciclovir (ocupación de la cadena en formación, e interrupción de la elongación de la misma), con la diferencia que la zidovudina es un análogo de la timidina.

Mecanismo de resistencia

Puede ocurrir resistencia por mutación de los genes que codifican la transcriptasa inversa. Es intensa a los 12 meses de tratamiento.

Cinética

La zidovudina se absorbe adecuadamente por vía oral, y se distribuye luego por todo el organismo. Posee un tiempo medio de aproximadamente 2 h, y es inactivado por conjugación hepática antes de ser excretada por riñón. Los alimentos reducen su biodisponibilidad.

Efectos adversos

Son frecuentes y graves.

- Granulocitopenia y anemia graves, sobre todo en pacientes con SIDA manifiesto, a dosis altas y tratamiento prolongados.
- Inespecíficos intensos, como náusea, vómito, cefalea, mialgias, malestar GI, insomnio, etc.

Éstos son dosis dependientes, por lo que son más comunes en sujetos con insuficiencia hepática, o bajo tratamiento con ketoconazol, que inhibe la glucuronización.

Aplicaciones terapéuticas

- Tratamiento del SIDA.
- Profilaxis de mujeres seropositivas, para disminuir de manera espectacular el porcentaje de hijos infectados (menor al 1%). El tratamiento debe comenzar en el primer trimestre del embarazo. Se lo llama protocolo 076.

- Para profesionales que sufren accidentes laborales con posibilidad de contagio (como pinchaduras, cortes, etc., con pacientes infectados).

Didanosina

Este antirretroviral es un análogo adenosínico, inhibidor de la transcriptasa inversa. Es menos activo que la zidovudina, aunque es más eficaz sobre virus quiescentes. Se lo administra a pacientes que son resistentes al tratamiento con AZT. Se activa hasta ddATP (dideoxiATP) para actuar de manera similar a como lo hace la zidovudina, produciendo la terminación prematura de la cadena.

Cinética

Se administra por vía oral, con biodisponibilidad aceptable. Como la zidovudina, los alimentos interfieren con su absorción. Se elimina principalmente por orina, con un tiempo medio de 2 hs (que se alarga mucho en caso de IRC).

Efectos adversos

- Neuropatía periférica dolorosa.
- Pancreatitis, se debe estudiar al paciente con amilasas séricas seriadas.
- Inespecíficos.
Todos ellos a dosis dependientes.

Sistema Endocrino

Drogas utilizadas para el tratamiento de la diabetes (insulina e hipoglucemiantes orales)

La diabetes (DBT) es un complejo clínico que surge de la deficiencia de insulina, de la resistencia a la acción de esa hormona o ambas. Se manifiesta clínicamente por polidipsia, polifagia, poliuria y pérdida de peso, principalmente, y se puede objetivar por la medición de la glucemia en ayunas, la cual denota un aumento por encima de determinados valores. Esta patología trae aparejadas alteraciones metabólicas importantes y graves anormalidades cardiovasculares.

Clasificación

- *Tipo I (o insulino dependiente)*: Patología de etiología desconocida, pero podría deberse a algún proceso autoinmune, infección viral durante la infancia, etc., caracterizada por la destrucción selectiva de las células β de los islotes pancreáticos y cese de la producción de insulina. Se manifiesta clásicamente en la adolescencia o en la infancia (infantojuvenil), siendo una de las formas más características de presentación a través de un hallazgo en un dosaje de glicemia o por la aparición de cetoacidosis diabética.
- *Tipo II (o no insulino dependiente)*: Se desconoce ciertamente su etiología, pero se cree que estaría determinada por una desensibilización de los receptores periféricos por sobreestimulación, en personas genéticamente predispuestas. Es más frecuente que la DBT tipo I, llevándose hasta el 90% de los enfermos. Su aparición se produce en sujetos adultos y predomina en obesos. Cursa con alteración en la secreción de insulina, hiperinsulinismo y resistencia periférica a esta hormona. Tiene fuerte tendencia familiar (también conocida como DBT heredofamiliar).

- *Secundaria*: Se puede producir postpancreatectomía, por pancreatitis crónica, DBT *bronceada*, en la siderosis sistémica, acromegalia, feocromocitoma, etc.

Insulina

Es una hormona hipoglucemiante y anabólica, sintetizada en los islotes pancreáticos por las células β . Es originada a partir de una molécula de mayor tamaño, la *preproinsulina*, para luego transformarse en *proinsulina* al desprenderse el péptido señal; en este momento la molécula forma enlaces disulfuro al plegarse y por último se pierden cuatro aminoácidos (péptido C) para quedar así formada la molécula de insulina. (Figura 1)

Regulación de la secreción de Insulina

Factores estimulantes:

- Glucosa (principal estímulo), sobre todo si se da por vía oral, lo que favorece la actividad vagal y la secreción de hormonas gastrointestinales
- Aminoácidos (por ejemplo, leucina, arginina)
- Ácidos grasos
- Cuerpos cetónicos
- Actividad vagal
- Hormonas GI como glucagón, VIP, gastrina, etc.
- Sulfonilureas, repaglinida

Inhibidores de la secreción de Insulina:

- Agonistas $\alpha 2$ (que son activados durante la descarga simpática generalizada que acompaña a la hipotermia, hipoglucemia, hipoxia, miedo, cirugías, infecciones, estrés, etc.)
- Somatostatina

La secreción de insulina es bifásica por parte de las células β ; una primera etapa, que tiene un pico rápido, producida por la liberación de hormona almacenada, y una segunda producida por la liberación de hormona sintetizada de novo. (Figura 2)

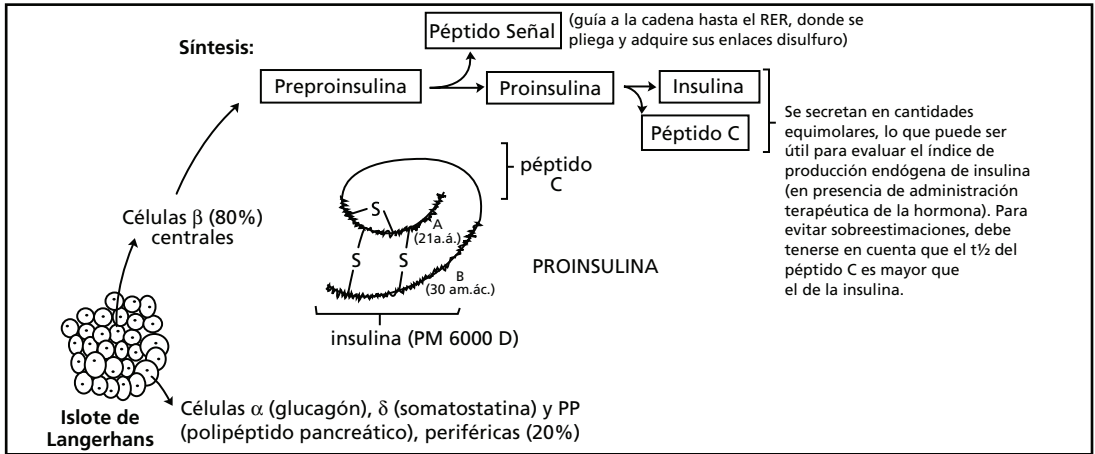


Figura 1: Síntesis de insulina

Mecanismo de liberación de Insulina

La glucosa ingresa a la célula β a través de un transportador facilitado mediado por un transportador llamado GLUT2 (este tipo de transportador se encuentra en el hígado y las células β, está asociado a la glucocinasa y su función es igualar las concentraciones plasmáticas de glucosa con las concentraciones intracelulares de manera rápida). Una vez en el citoplasma es metabolizada generando mayor cantidad de ATP, lo que produce un cierre de los canales de K sensibles a ATP. Se produce de esta manera una menor salida de K de la célula, despolarizando de este modo la membrana. Se activan por consiguiente canales de calcio voltaje dependiente; de esta manera ingresa

Ca dentro de la célula, activando la fosfolipasa A2 y C, que produce inositoltrifosfato el que libera calcio del retículo sarcoplásmico. El Ca intracitosólico actúa como secretagogo de insulina. (Figura 3)

Cinética de la Insulina endógena

La insulina circula libre en plasma, con un Vd similar al del LEC (0,2 l/kg) y un tiempo de vida media de 5 minutos. Es metabolizada por el hígado (que destruye la mitad de la hormona que le llega por medio de la circulación porta, sin tener la posibilidad de llegar a la circulación general) y en los túbulos renales, luego de ser filtrada. Su metabolización ocurre en el hígado luego de internalizarse por endocitosis mediada por su receptor (lo mismo ocurre, aunque en menores proporciones, en músculo y adipocitos). La única manera de administrar la insulina exógena, al ser una proteína y desintegrarse en el tubo digestivo por acción de enzimas intestinales, es por vía parenteral, preferentemente por vía subcutánea.

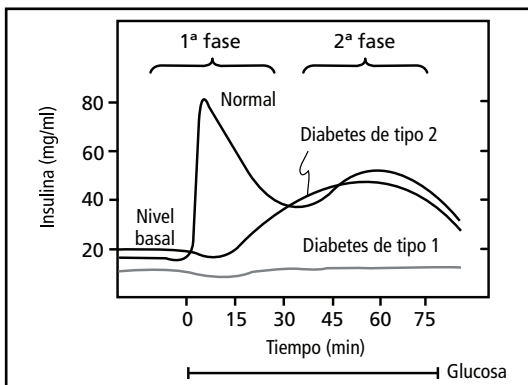


Diagrama esquemático de las dos fases de la liberación de insulina en respuesta a una perfusión constante de glucosa. La primera fase no existe en la diabetes mellitus de tipo 2 (no insulino dependiente); en diabetes mellitus de tipo 1 se han perdido ambas fases (insulino dependiente). La primera fase también la producen aminoácidos, sulfonilureas, glucagón y hormonas del TGI.

Figura 2: Curva de secreción de insulina

Mecanismo de acción de la Insulina

Efectos de la Insulina

La insulina actúa principalmente sobre el hígado, el músculo y el tejido adiposo. Es la hormona encargada de la captación y almacenamiento de nutrientes celulares.

- **Hidratos de Carbono:** La insulina estimula la incorporación de transportadores GLUT4 a la membrana en adipocitos y células musculares, lo que permite la entrada de glucosa a estas células por difusión facilitada. Esto reduce la glucemia y eleva el contenido intracelular de glúcidos. Además, estimula la glucogenogénesis e inhibe la gluconeogé-

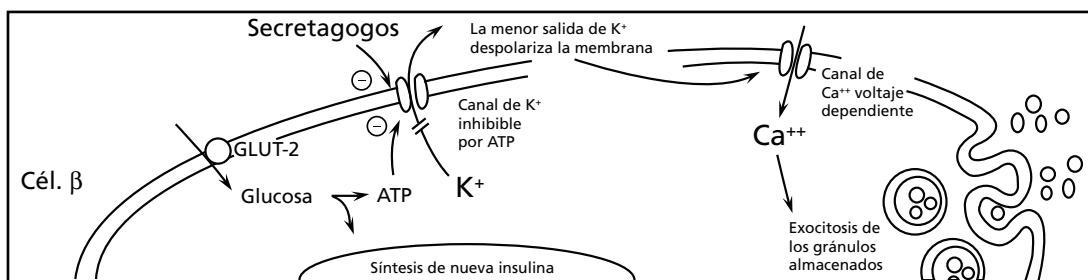


Figura 3: Secreción de insulina

nesis (éste último es el principal mecanismo de hiperglucemia en los diabéticos), todo al regular por fosforilación la actividad de diversas enzimas o la transcripción de genes que las codifican.

- **Lípidos:** Favorece la síntesis de triglicéridos de almacenamiento a partir de ácidos grasos y glicerol, e inhibe la lipólisis dependiente de la lipasa sensible a hormonas. Además, activa a la lipoproteínlipasa endotelial, que libera ácidos grasos a partir de VLDL al nivel del músculo y tejido adiposo, para su utilización o almacenamiento.
- **Proteínas:** Estimula la captación de aminoácidos y síntesis proteica, e inhiben su degradación. Además, bloquea la liberación de aminoácidos gluconeogénicos desde tejidos periféricos.
- **Iones:** Favorece el ingreso de K a las células, sobre todo en musculares y adiposas (la insulina más glucosa se la puede utilizar para tratar la hiperpotasemia).

Tratamiento de la DBT

El tratamiento de la DBT se basa en un trípedo: el **ejercicio** (de tipo isotónico, aeróbico, como la natación, el ciclismo, de manera regular y siempre cuidando de no llevar al organismo a un estado de hipoglucemia), la **dieta** (alimentarse con hidratos de carbono complejos, y no los de absorción rápida como los azúcares refinados, baja proporción de grasas, dentro de las que debe haber poliinsaturadas) y por último **el tratamiento hormonal con insulina**, ajustando el esquema de tratamiento para cada individuo en particular.

La terapia de reemplazo con insulina es la piedra angular del tratamiento de la DBT tipo I, y muchos casos de DBT no insulino dependiente resistente a la dieta y a los hipoglucemiantes orales.

Existen diferencias entre la administración de insulina y la secreción endógena de esa hormona: la insulina inyectada no posee una cinética de aumento y declinación rápida como la insulina endógena, y como se distribuye primariamente a través de la circulación venosa sistémica y no portal, pierde el efecto preferencial sobre el hígado. Sin embargo, más allá de estas diferencias menores, la terapia con insulina ha transformado a la DBT tipo I, anteriormente mortal, en una enfermedad crónica en la que predomina el daño vascular, que a su vez se minimiza con un tratamiento optimizado.

Clasificación

La insulina se puede clasificar desde el punto de vista de su origen (porcina, bovina, humana) o por su tiempo de vida media.

Los tres tipos de insulina (bovina, porcina y humana) son equipotentes, pero difieren en su antigenicidad (lo cual les confiere menor vida media, ya que son eliminadas por el sistema inmune, además de producir reacciones alérgicas). La insulina porcina posee un aminoácido y la bovina tres aminoácidos diferentes de la insulina humana. Ésta última se obtiene por técnicas de recombinación genética.

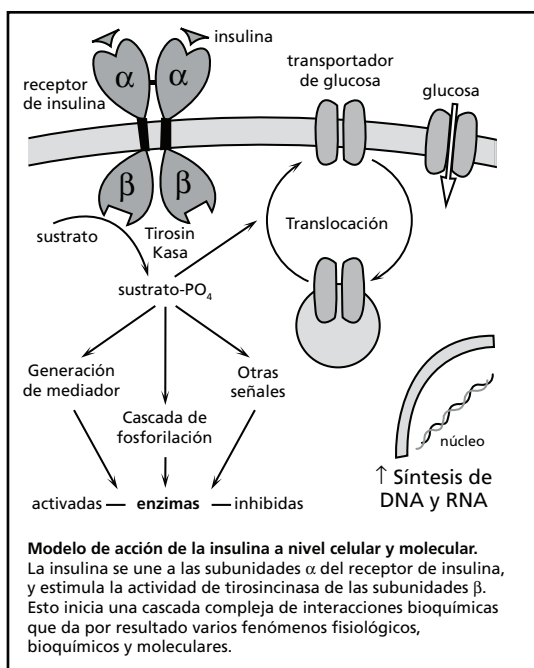


Figura 4: Receptor de insulina

	Hígado	Músculo	Tejido adiposo
Concentraciones basales de insulina	Inhibición de la liberación hepática de glucosa por inhibición de la gluconeogénesis	Bloqueo del flujo de precursores gluconeogénicos hacia el hígado	Reducción del flujo de glicerol y ácidos grasos hacia el hígado
Concentraciones postprandiales de insulina	Aumento de la captación hepática de glucosa	Aumento de la captación de glucosa (mediado por los receptores GLUT4)	Aumento de la captación de glucosa

Tabla 1: Efectos de la insulina en los diferentes tejidos

Preparados de Insulina

De acción rápida:

- **Lis-pro:** es la insulina más nueva, recientemente aprobada. Se la administra por vía subcutánea. Es la que posee menor latencia de acción y menor tiempo de duración de su efecto. Difiere de la insulina regular en que posee una absorción más rápida desde el tejido celular subcutáneo. Se la administra 15 minutos antes de las comidas, en combinación con una de acción más larga. Latencia: 15 minutos. Duración del efecto: 4 h.
- **Regular o Corriente:** es la única que se puede administrar tanto por vía subcutánea como por vía endovenosa o intramuscular. Se la inyecta 30 minutos antes de las comidas para satisfacer la demanda postprandial de insulina. Latencia: 30 min. Duración del efecto: 6-8 h.
- **Semilenta:** al estar en suspensión, su latencia y duración de acción son un poco mayores que la insulina regular. Sólo se la administra por vía subcutánea. Se la utiliza poco actualmente. Latencia: 1 hora. Duración del efecto: 16 h.

De acción intermedia: (se las administra solamente por vía subcutánea)

- **NPH o insulina protamina neutra:** la suspensión está formada por insulina y protamina como amortiguador. Latencia: 2 h. Duración del efecto: 12-18 h.

- **Lenta:** no contiene protamina. Latencia: 2 h. Duración del efecto: 12-18 h.

De acción lenta:

- **Ultralenta**
- **Insulina protamina zinc**

Ambos preparados poseen un inicio de acción tardío y un efecto prolongado y estable. Permiten mantener concentraciones basales de insulina durante todo el día. El problema es que provocan con mayor frecuencia hipoglucemia. Latencia: 4 h. Duración del efecto: 24-36 h.

Factores que influyen en la absorción subcutánea de insulina

- Sitio de inyección: la absorción es más rápida en abdomen, seguida por brazos, nalgas y por último la cara anterior del muslo.
- Flujo sanguíneo regional: cuanto mayor sea el flujo regional (producido por vasodilatación por ejercicio, masajes, etc.) mayor será la velocidad de absorción.
- Concentración de la preparación: cuanto mayor sea la concentración de insulina, más rápida será la absorción.
- Profundidad de la inyección: la inyección IM tiene una latencia de acción menor por la mayor circulación sanguínea del músculo.

Tipo	Preparado	Vía de administración	Latencia	Duración del efecto
Rápida	Lis-pro	SC	15 min	4 hs
	Regular	SC, IM, EV	30 min	6-8 hs
	Semilenta	SC	1 h	16 hs
Intermedia	NPH	SC	2 hs	12-18 hs
	Lenta	SC	2 hs	12-18 hs
Lenta	Ultralenta	SC	4 hs	24-36 hs
	Protamina-zinc	SC	4 hs	24-36 hs

Tabla 2: Preparados de insulina

- Mezcla de varias insulinas: al mezclar insulina regular con una intermedia o lenta, el inicio de la acción de la primera puede retrasarse.

Reacciones adversas

- **Hipoglicemia:** es el efecto adverso más común y más temido de la insulina. Puede ocurrir por sobredosificación, desfasaje entre la latencia del preparado y la ingesta o superposición con factores que favorecen el ingreso de glucosa a las células independientemente de la hormona como el ejercicio. Es más común en pacientes que realizan regímenes posológicos muy estrictos, los que llevan la glicemia casi a valores normales, siendo más fácil llegar a hipoglicemias. Cuando la glucemia cae por debajo de 70mg% se activan los sistemas hormonales contrarreguladores (glucagón, adrenalina, STH y cortisol). Si la glucemia sigue descendiendo, alrededor de 60mg%, predominan las manifestaciones de activación simpática, como ansiedad, palpitations, taquicardia, temblor, debilidad, hambre y sudoración fría. Si la hipoglicemia es mayor (menos de 60mg%) predominan los síntomas *neuroglucopénicos*, como cefalea, confusión mental, discurso incoherente, mareos, visión borrosa, pudiendo llegar al coma. Las complicaciones más temidas de la hipoglicemia son las convulsiones y el coma (éste es un coma *húmedo*, por la presencia de transpiración) que pueden llevar al paciente a la muerte. A este tipo de coma se lo puede confundir con el coma diabético (o coma *seco*, porque el paciente está deshidratado) y ante la duda se debe administrar glucosa EV que mejora rápidamente al hipoglicémico y no causa demasiado perjuicio al cetoacidótico, si así lo fuera.
- **Reacciones alérgicas:** son más comunes con las insulinas bovinas y luego con las porcinas y muy poco vistas con la insulina humana. Se puede observar urticaria, reacciones cutáneas diversas, asma, angioedema, etc. Al despertarse la inmunidad a esta droga, su vida media y, por consiguiente, su efecto va a disminuir.
- **Lipoatrofia y lipohipertrofia:** son las complicaciones que se suceden en el sitio de la inyección de insulina. La lipoatrofia se produce por un proceso inflamatorio crónico producido por una reacción alérgica local. La lipohipertrofia se da porque al haber mayor cantidad de insulina en el celular subcutáneo, hay mayor lipogénesis. Son efectos adversos no sólo estéticos, sino que alteran la velocidad de absorción de la insulina. La manera de evitarlos es rotando el sitio de aplicación.
- **Edema insulínico:** se produciría por retención de sodio y agua, que desaparece con el tiempo. La presbiopía (disminución de la agudeza visual por edema del cristalino) tiene el mismo origen.

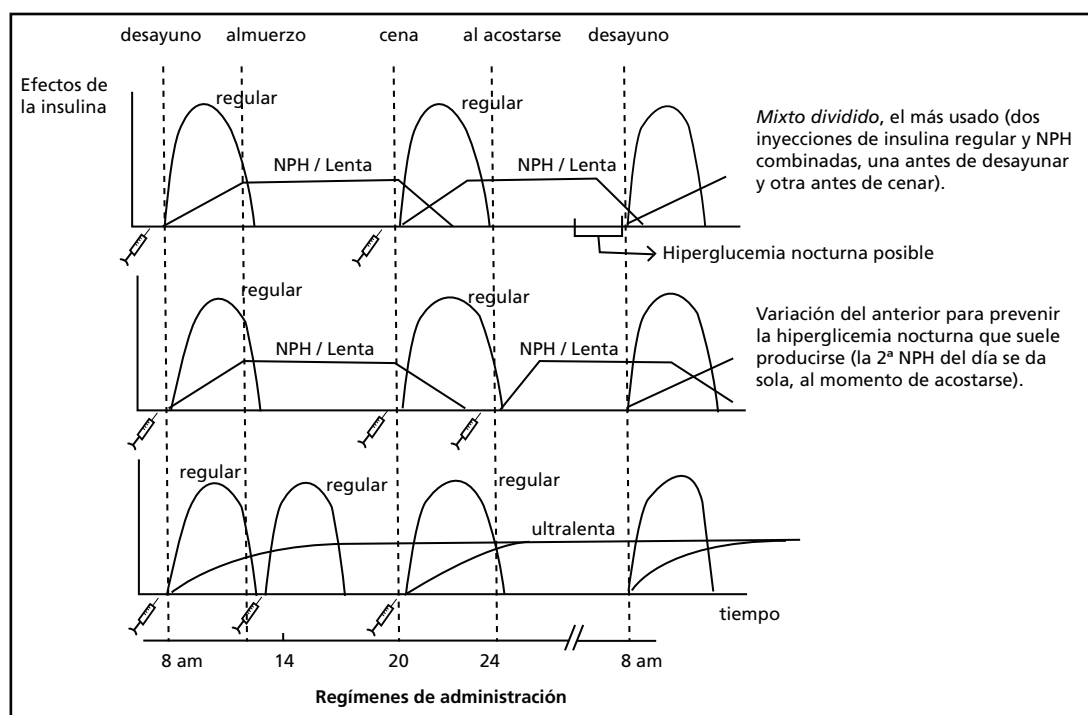


Figura 5: Regímenes de administración

Cabe recordar que a pesar de los regímenes sugeridos, existe gran variación entre personas y en la misma persona con respecto a la cinética de la insulina inyectada, que depende sobre todo de las variaciones de la absorción subcutánea, el ejercicio físico realizado y la tolerancia de cada paciente a las aplicaciones. Por lo que se dice que, cada tratamiento insulínico debe ser hecho como un traje a medida. (Figura 5)

Usos de la insulina

Por vía subcutánea: para el tratamiento crónico de la DBT insulino dependiente, el tratamiento de la DBT no insulino dependiente, cuando ésta no responde bien a la terapéutica clásica o cuando ésta está contraindicada (como en el embarazo).

Por vía intravenosa: para el tratamiento agudo de la cetoacidosis diabética y para el control perioperatorio de la glicemia en pacientes quirúrgicos.

Interacciones

Muchas drogas pueden modificar la glucemia. Las más importantes incluyen al etanol, que predispone a hipoglucemia al inhibir la gluconeogénesis; los antagonistas β 2-adrenérgicos, que impiden la contrarregulación antihipoglucémica y enmascaran sus síntomas (temblor, taquicardia, palpitaciones, etc.); los anticonceptivos hormonales y los corticoides elevan la glucemia al contrarrestar los efectos de la insulina, los diuréticos tiazídicos y de asa que elevan la glicemia al producir resistencia periférica a la insulina, etc.

Hipoglucemiantes orales

Este grupo incluye fármacos como *sulfonilureas*, *biguanidas*, *tiazolidinedionas*, *metiglinidas e inhibidores de la α -glucosidasa*; utilizados solos o en combinación sirven para el tratamiento de la diabetes tipo II (no insulino dependiente). Según su mecanismo de acción se los puede dividir en dos grandes grupos: **secretagogos y sensibilizadores**.

La DBT tipo II es un trastorno relativamente común en personas mayores de 45 años de edad, con antecedentes familiares de diabetes, y generalmente obesos. Es el tipo más común de DBT (90%) y no da muchos síntomas al principio ya que los cambios se producen de manera paulatina por lo que el paciente se acostumbra a los mismos. Este trastorno estaría dado por hiposecreción de insulina (por menor número de células β , menor sensibilidad a secretagogos, etc.) y resistencia periférica a esta hormona, aunque todavía no está del todo dilucidada la fisiopatología de esta enfermedad. Estos pacientes

primero son tratados con dieta y ejercicio, los cuales son hasta más importantes que el tratamiento farmacológico, ya que mejoran la sensibilidad periférica a la insulina.

Secretagogos

Sulfonilureas

Son las drogas más comúnmente utilizadas.

Dentro de este grupo tenemos:

- 1ª generación: **clorpropamida** (no se la utiliza más)
- 2ª generación: **glibenclamida, glicacida, glipezida, etc.** (son hasta 100 veces más potentes que los de 1ª generación)

Mecanismo de acción

Poseen un mecanismo pancreático y otro extrapancreático. A nivel pancreático estimulan la secreción de insulina, al bloquear el canal de K dependiente de ATP (al igual que lo hacen la glucosa y los aminoácidos), causando una despolarización de las células β , con la consiguiente activación de canales de Ca voltaje dependiente y aumento del calcio intracelular. De esta manera se produce la liberación de insulina. Este efecto se ve al comienzo del tratamiento, pues en el largo plazo, las concentraciones de insulina vuelven a las previas al tratamiento, pero la glicemia se mantiene reducida. Esto se debería a los efectos periféricos de estas drogas, las que producirían una sensibilización de los receptores de insulina y aumento de su número.

Cinética

Se los administra por vía oral, por donde son bien absorbidos. En plasma se hallan estrechamente unidos a proteínas, especialmente a albúmina (90-99%), por lo que pueden ser desplazados por drogas con mayor afinidad por éstas (como los salicilatos, el dicumarol, etc.), generando hipoglucemias. Su Vd es similar al del LEC (0,2 l/kg). El tiempo de vida media varía de droga a droga.

La glibenclamida tiene una potencia mucho mayor y un tiempo medio menor que la clorpropamida, de alrededor de 3 hs. Sin embargo, la duración de su acción es de 12 hs., por lo que se toma dos y hasta tres veces al día.

La eliminación es llevada a cabo por el hígado a través de la metabolización de estos compuestos, siendo los productos excretados por orina (por lo que hay riesgo de toxicidad tanto en IRC como en insuficiencia hepática).

Efectos adversos

Se los observa de manera infrecuente, siendo el más temible la hipoglicemia.

- Hipoglicemia: se puede producir por menor metabolismo o eliminación (IRC, IH o ancianidad), desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas o sobredosis. La clorpropamida es la que lo genera con mayor frecuencia, seguida por la glibenclamida (mientras la duración del efecto sea mayor, mayor será la posibilidad de generar hipoglicemia). Se manifiesta con los síntomas clásicos de hipoglicemia; en ancianos puede llegar a aparentar un ACV o un AIT; por este motivo, todo anciano tomador de sulfonilureas con cuadro neurológico agudo debe ser sospechado de hipoglicemia. Se lo trata con solución glucosada hipertónica endovenosa.
- Trastornos gastrointestinales inespecíficos como náuseas, vómitos, epigastralgia, etc.
- Aumento de peso del paciente, por producir hiperinsulinemia.
- Ictericia y hepatitis colestásica.
- Trastornos hematopoyéticos, incluida anemia aplásica.
- Hiponatremia por efecto similar a la ADH (síndrome de secreción inadecuada de antidiurética).
- Reacciones de hipersensibilidad variadas, desde dermatológicas hasta generalizadas.
- Sme. similar al del disulfiram si se las combina con alcohol, (especialmente clorpropamida).
- Vasoconstricción coronaria con aumento de riesgo cardiovascular.

Indicaciones

Se la utiliza para el tratamiento de la DBT tipo II, si no se logra normalizar la glucemia luego de dieta y ejercicio. Es preferible utilizarlos en pacientes no obesos (ya que generan aumento de peso). Se los puede administrar como monodroga o en combinación con otro hipoglucemiante oral o insulina.

Contraindicaciones

Absolutas: DBT insulino dependiente, embarazo o lactancia, cetoacidosis diabética, Insuficiencia hepática o IRC importante.

Relativas: cirugías, infecciones, DBT secundaria, sobrepeso.

El tratamiento se comienza con un comprimido 30 minutos antes del almuerzo; luego, en tres semanas, según el control metabólico, se puede agregar un segundo comprimido antes de la cena y si aún así

no controla la glucemia, se agrega un último comprimido antes del desayuno.

Metiglinidas

Prototipos

- **Repaglinida**
- **Metaglinida**

Son un grupo nuevo de drogas, que producen aumento de la liberación de insulina, y poseen mejor efecto que las sulfonilureas en el control de la hiperglucemia postprandial.

Mecanismo de acción

Actúan sobre las células β pero en un sitio distinto a las sulfonilureas, sin modificar la función de los canales de potasio o calcio.

Cinética

Se absorbe rápidamente y en su totalidad por vía oral, y se elimina 90% por bilis (útil en pacientes con moderada disfunción renal). Su acción es rápida, y la duración del efecto corta. Esto último lo hace útil para evitar la hiperglucemia postprandial (por lo que se la administra antes de las comidas) pero carece de efectos sobre la glicemia en ayunas.

Sensibilizadores

Biguanidas

Prototipos

- Antigua: **fenformina** (se la sacó del mercado debido a que producía con mucha frecuencia acidosis láctica).
- Nueva: **metformina** (única utilizada en nuestro medio).

La *metformina* es el prototipo y único fármaco utilizado dentro de este grupo. Se lo utiliza para tratar la DBT tipo II que no responde al tratamiento dietético, como monodroga o en combinación con una sulfonilurea, en especial para tratar pacientes obesos, ya que no causa hiperinsulinismo (al ser sensibilizador) y por su efecto anorexígeno.

Mecanismo de acción

Produce una sensibilización multifactorial de los tejidos blanco a la insulina, sin estimulación de la secreción de la misma. Es decir, su efecto es antihiperglucemiante y por sí sola no causa hipoglicemia.

Además, actúa sobre el hígado inhibiendo la gluconeogénesis. Es una droga anorexígena.

Cinética

La biodisponibilidad oral es adecuada. Al ser hidrosoluble no se une de manera importante a las proteínas plasmáticas y se excreta inalterada por riñón, por lo que está contraindicada en IRC.

Efectos adversos

- Trastornos gastrointestinales inespecíficos (nauseas, vómitos, diarrea, malestar, sabor metálico), ocurren en un 20% de los pacientes. Se la toma después de las comidas para disminuir este tipo de efectos adversos.
- Acidosis láctica dosis dependiente. Es el efecto adverso por excelencia, posee una mortalidad del 50%.
- Déficit de folato y vitamina B12, con el tratamiento prolongado, ya que dificulta su absorción.

Contraindicaciones

Pacientes mayores de 75 años, ICC, IH, IRC e infecciones graves, todo esto favorece la aparición de acidosis láctica.

Tiazolidinedionas (o *glitazonas*)

Prototipos

- Antigua: **Pioglitazona, Troglitazona**
- Nuevas: **Rosiglitazona**

Son drogas nuevas, descubiertas en 1982. Son las llamadas drogas insulino sensibilizadoras, ya que mejoran la sensibilidad a la insulina en DBT tipo II, actuando principalmente en músculo y reduciendo la producción hepática de glucosa.

Se usan en general combinadas con insulina o hipoglucemiantes orales, en pacientes que no responden bien a dosis máximas de hipoglucemiantes orales o insulina. No pueden causar hipoglicemia por sí mismas, pero sí al combinarse. Mejoran no solo el perfil glucémico, sino también el lipídico.

Mecanismo de acción

Aumentan la síntesis de receptores de insulina. Al principio del tratamiento el paciente retiene sodio y agua, ganando peso (hay que tener cuidado en los pacientes ICC). Su acción se inicia 2 a 3 semanas luego de comenzado el tratamiento.

Contraindicaciones

En pacientes con enfermedad hepática activa (ya que pueden agravarla o directamente causarla –por lo que hay que seguir al paciente con estudios de las transaminasas–), tomadoras de anticonceptivos orales (ya que aumenta su metabolismo disminuyendo mucho su eficacia), y mujeres que amamantan.

Inhibidores de la α -glucosidasa

Prototipo: Acarbosa

Es un fármaco que reduce la hiperglicemia postprandial, al disminuir la absorción intestinal de carbohidratos. Su mecanismo de acción está dado por inhibición competitiva de la α -glucosidasa del ribete en cepillo de la mucosa intestinal. Se la administra en combinación con otro hipoglucemiante oral antes de las comidas. No se absorbe y sus efectos adversos se producen por aumento de carbohidratos en colon, y son meteorismo, flatulencias, diarrea, malabsorción y alteraciones de la flora intestinal.

Prescripción racional de hipoglucemiantes orales

No se debe asociar dos hipoglucemiantes orales de una misma familia, por ejemplo, dos sulfonilureas. En los pacientes que no controlan sus glicemias con dos hipoglucemiantes, raramente la controlen con tres, por lo que estaría indicado comenzar a utilizar insulina, sola o en combinación con hipoglucemiantes orales. A los pacientes se los suele dividir en pacientes con *sobrepeso* y *normopeso*; a los primeros, si no existen contraindicaciones, se los debería tratar con metformina, mientras que a los segundos con sulfonilureas. En los pacientes ancianos tratados con sulfonilureas hay mayor propensión a las hipoglicemias, por lo que hay que entrenar al paciente para reconocer sus síntomas; es más común con glibenclámda por lo que se la podría sustituir por glipizida o glicazida. En mayores de 75 años no estaría indicado la utilización de metformina por la mayor probabilidad de producir acidosis láctica. La acarbosa es una droga útil en pacientes ancianos con diabetes leve.

Corticoesteroides

La corteza suprarrenal puede dividirse funcionalmente en dos partes: una secretora de mineralocorticoides (indispensable para la supervivencia por su rol en el balance de líquidos y electrolitos), regulada principalmente por los niveles de Angiotensina II y K^+ extracelular (y ACTH en pequeña proporción), y

una parte interna, regulada fundamentalmente por la ACTH, que secreta glucocorticoides y andrógenos débiles (esta porción de la suprarrenal es indispensable para la vida solamente en situaciones de estrés como infecciones graves, hipovolemia, hipoglicemia, frío, dolor, trauma, etc.).

Los principales esteroides suprarrenales son el mineralocorticoide Aldosterona, el glucocorticoide Cortisol y los andrógenos débiles Dihidroandostero- na (DHEA) y Androstenediona.

Síntesis y liberación

Estas sustancias no se encuentran preformadas en las células de la corteza suprarrenal, sino que son sintetizadas de novo según las necesidades del organismo. El sustrato base para la síntesis de las mismas es el Colesterol, obtenido del plasma.

La liberación de Cortisol es controlada por mecanismos de retroalimentación negativa por el sistema hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal. Existe un pa-

trón circadiano que muestra dos picos de liberación de cortisol, uno en las primeras horas de la mañana y otro alrededor de las 19 hs., mostrando luego una concentración mínima a la media noche.

Diversos estímulos nerviosos sensitivos como el estrés físico y psíquico, las infecciones, etc., estimulan al hipotálamo para liberar Factor Liberador de Corticotropina (CRF) el cual actúa sobre la hipófisis determinando la formación y liberación de Adrenocorticotropina (ACTH), hormona que llega a la corteza suprarrenal donde estimula la síntesis y liberación de Cortisol. (Los corticoides naturales y sintéticos que circulan en la sangre ejercen un efecto de retroalimentación negativa tanto sobre la producción de CRF como sobre la de ACTH.) Los mineralocorticoides están regulados por otros mecanismos (aunque responden débilmente a la ACTH) tales como el sistema renina-angiotensina-aldostero- na y la concentración de potasio extracelular.

Mecanismo de acción

Los corticoesteroides, al igual que otras hormonas esteroideas, son altamente liposolubles y atraviesan fácilmente las membranas plasmáticas; una vez dentro del citoplasma, interactúan con proteínas receptoras específicas de la superfamilia de los receptores esteroideos, tiroideos y retinoideos. El complejo glu-

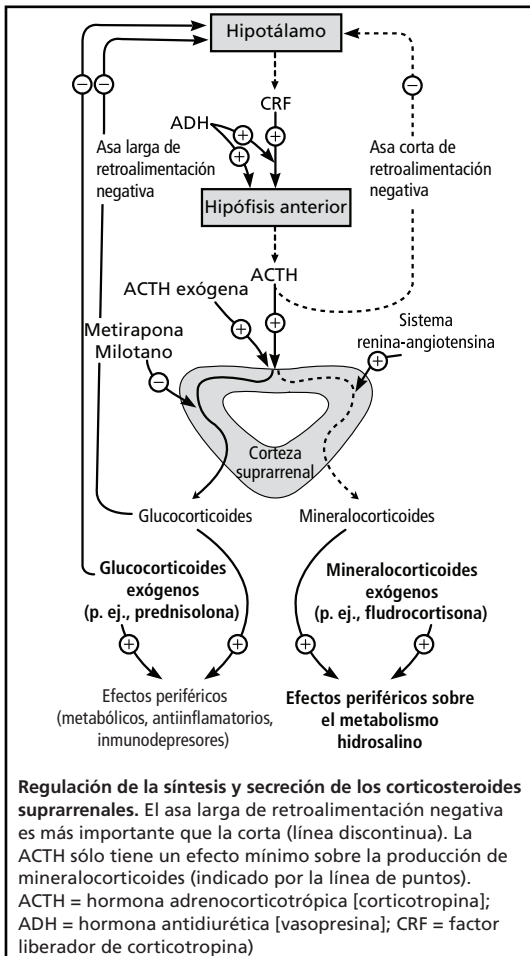


Figura 6: Liberación de corticoides

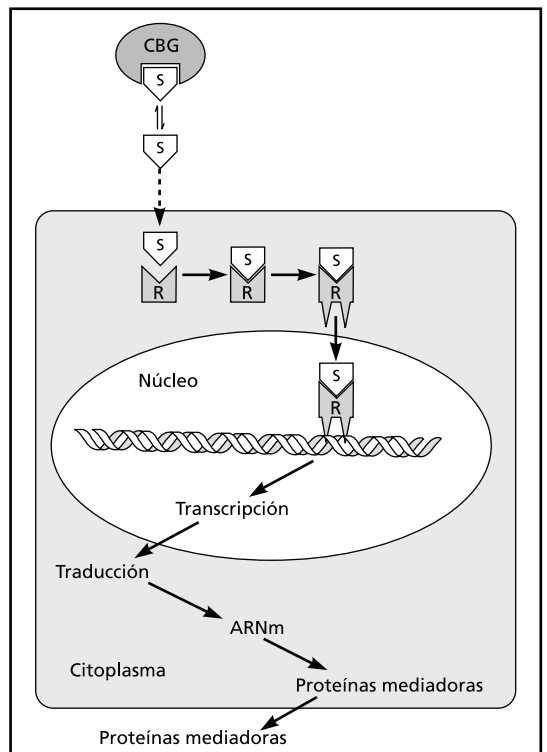


Figura 7: Mecanismo de acción de los corticoides

cocorticoide-receptor activado es traslocado al núcleo para regular la expresión de genes con capacidad de respuesta a corticosteroides, lo cual modifica las cifras y la disposición de las proteínas sintetizadas por dichos tejidos. Al actuar sobre la expresión o represión de genes, las acciones de los corticoides se ponen de manifiesto luego de varias horas. (Se han descubierto una serie de efectos de los corticosteroides que no tienen relación con la expresión génica.)

Los mineralocorticoides impactan sobre receptores muy similares que, a diferencia de los receptores para glucocorticoides que están ampliamente distribuidos en diferentes tejidos, aparecen solamente en las células tubulares del nefrón distal y en los conductos excretores de distintas glándulas de secreción exocrina (salivales, sudoríparas ecrinas, colónicas, etc.).

Efectos farmacológicos

Los corticoides tienen una gran cantidad de efectos sobre diferentes sistemas. Los más importantes los vemos sobre el metabolismo, sobre el balance de líquidos y electrolitos, sobre el sistema cardiovascular y sobre el sistema inmune.

Metabolismo: El cortisol puede considerarse como una hormona protectora de los tejidos vitales dependientes de glucosa (principalmente el cerebro y el corazón) durante la inanición. Estimula notablemente la gluconeogénesis (al favorecer la síntesis de las enzimas más importantes implicadas en este mecanismo) a partir de glicerol (proveniente de la lipólisis) y especialmente de aminoácidos obtenidos de un fuerte catabolismo proteico. Aumenta además la glucogenogénesis hepática y disminuye la utilización periférica de glucosa, generando así un estado *diabetoide* con tendencia a la hiperglucemia y resistencia a la insulina.

Balance de líquidos y electrolitos: La Aldosterona es la hormona más importante respecto del equilibrio de líquidos y electrolitos. Se libera ante estímulos como la Angiotensina II (mediador humoral en la hipovolemia real o relativa) o bien por las concentraciones plasmáticas de potasio. La Aldosterona actúa sobre el nefrón distal (y conductos excretores de distintas glándulas) induciendo a las células a sintetizar mayor número de bombas Na^+/K^+ , facilitando su función y aumentando la permeabilidad de los canales lumenales de Na^+ , K^+ y H^+ . Este aumento de la permeabilidad al sodio produce una retención de agua que aumenta la volemia. La corteza externa productora de mineralocorticoides no se atrofia en animales hipofisectomizados. En caso de exceso de mineralocorticoides (por ejemplo, adenoma suprarrenal) aparece HTA, edema, hipokalemia y alcalosis; mientras que cuando hay un déficit

de éstos (insuficiencia suprarrenal aguda) aparece tendencia a la hipovolemia y al colapso circulatorio, hiperkalemia y acidosis.

El cortisol induce la retención de sodio y excreción de potasio y protones, por una actividad mineralocorticoide intrínseca; por ello tiende a causar HTA en los pacientes con Síndrome de Cushing. Sus efectos sobre el sodio y especialmente sobre el potasio y los protones son mucho menos eficaces que los de la aldosterona. También posee una acción permisiva en cuanto a la capacidad de excreción de orina diluida (clearance de agua libre), por lo que en el Sme. de Cushing hay tendencia a la hipernatremia.

Por último los glucocorticoides reducen la absorción intestinal de calcio y aumentan su excreción renal, lo que en conjunto tiende a reducir las reservas corporales de este catión bivalente, favoreciendo así la osteoporosis.

Sistema Cardiovascular: Las acciones más importantes de los corticoides a este nivel son indirectas y se relacionan principalmente con sus efectos sobre la volemia. Sin embargo, los glucocorticoides aumentan la reactividad vascular a sustancias presoras como las catecolaminas (al aumentar la expresión de receptores adrenérgicos y al inhibir la captación secundaria de las mismas) y angiotensina II. En la insuficiencia suprarrenal, la tendencia a la hipotensión y al colapso circulatorio depende en parte de la ausencia de esta acción presora permisiva.

Inmunidad / Inflamación: Los corticosteroides son potentes antiinflamatorios e inmunosupresores, por ello se encuentran entre las drogas más frecuentemente prescritas en la práctica clínica. Debe aclararse que estas acciones, aunque muchas veces útiles, son por completo paliativas, ya que no desaparece la causa subyacente de la enfermedad sino solamente sus manifestaciones.

Las acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras parecen estar mediadas por la inhibición de ciertas funciones específicas de los leucocitos, especialmente la síntesis de mediadores humorales de la inflamación como las citoquinas (interleuquinas, factor de necrosis tumoral, interferon, etc.) y otras sustancias involucradas en la respuesta inmune. Estos efectos provocan no solamente la reducción de las manifestaciones de la inflamación aguda (vasodilatación, edema, exudación), sino también los de la inflamación crónica (infiltración, macrofagia, granulación, fibrosis y cicatrización) y los fenómenos inmunitarios tanto humorales como celulares.

Cinética

Absorción: La mayoría de los corticosteroides pueden administrarse por vía oral, ya que tienen buena biodisponibilidad. Cuando es necesario obtener

concentraciones plasmáticas altas en forma rápida y confiable, se utilizan ésteres solubles de corticoides por vía endovenosa, como por ejemplo el hidrocortisol. La vía intramuscular es útil con suspensiones de estos fármacos, para obtener efectos más prolongados (por liberación lenta de la droga).

También pueden administrarse de manera tópica en piel, ojos y sinoviales, teniendo en cuenta que desde estos sitios es posible la absorción sistémica con el riesgo de producir efectos adversos sistémicos. Por último, algunos corticoides como el budesonide, beclometasona y fluticasona pueden darse en forma inhalatoria para el tratamiento del asma crónico.

Distribución: Por su gran liposolubilidad atraviesan fácilmente las membranas plasmáticas. En el plasma deben ir unidos a proteínas transportadoras como la albúmina (la que los fija con alta capacidad pero con baja afinidad) o la transcortina (α -globulina de alta afinidad para corticoides).

Eliminación: Se lleva a cabo principalmente en el hígado por reducción y luego conjugación con sulfato o ácido glucurónico. Estos metabolitos más hidrosolubles son excretados por la orina de manera primordial.

La cortisona y la prednisona deben ser reducidas en el hígado para tornarse activas, por lo que en pacientes con insuficiencia hepática se prefiere administrar cortisol y prednisolona. (Tabla 3)

Efectos adversos

Los corticoesteroides son fármacos pleiotrópicos por lo que tienen tanto numerosas aplicaciones terapéuticas como efectos adversos, los cuales pueden ser graves y poner en peligro la vida. Por ello es necesario una evaluación exhaustiva del paciente y ver el riesgo-beneficio antes de ser indicada una terapia corticoidea (sobre todo en terapias a largo plazo).

Síndrome de supresión de esteroides: Los glucocorticoides administrados a dosis altas y durante períodos prolongados (más de dos semanas) se relacionan con

inhibición por retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipófiso-corticosuprarrenal, con cifras plasmáticas muy bajas de ACTH y cortisol endógeno. Al faltar el estímulo trófico que ejerce la ACTH sobre las capas fascicular y reticular de la corteza suprarrenal, éstas sufren una atrofia profunda y suele requerir meses (9-12 meses) para normalizar su capacidad de respuesta. Por ello, cuando se decide terminar con la administración de corticoesteroides, se debe hacer de forma lenta y gradual; de otra manera podría aparecer una Insuficiencia Suprarrenal Aguda (con alteraciones gastrointestinales, hipovolemia, hipotensión, hipopotasemia y letargia profunda) o un cuadro más leve que incluye fiebre, artromialgias y malestar general, y raras veces hipertensión endocraneana con papiledema por edema cerebral hiponatrémico, llamado *pseudotumor cerebral* (ver retirada de corticoides).

Síndrome de Cushing farmacoinducido: Aparece por uso continuo y a largo plazo de dosis suprafiológicas de glucocorticoides. Es la forma más común de Cushing. Este síndrome (que es idéntico al Cushing no farmacoinducido) consta de anomalías del medio interno, HTA, hiperglucemia, mayor susceptibilidad a las infecciones, osteoporosis, miopatía, alteraciones conductuales, cataratas, glaucoma, interrupción del crecimiento, disfunción sexual y hábito cushingoide (facie de luna llena, obesidad central, miembros adelgazados, estrias abdominales, giba de búfalo, equimosis, acné e hirsutismo). (Figura 8)

Alteración del medio interno: Por su actividad mineralocorticoide intrínseca, los glucocorticoides causan retención de agua con aumento del volumen plasmático lo que tiene como consecuencia edemas y HTA. Además, producen un aumento de la excreción de potasio y protones con tendencia a la hipokalemia y a la alcalosis. Por último, generan un estado diabético con hiperinsulinemia por sus efectos sobre el metabolismo intermedio.

Alteraciones en la inmunidad: Los corticoesteroides generan un estado de inmunosupresión farmacoló-

	Duración de Acción	Potencia antiinflamatoria	Actividad mineralocorticoidea
Hidrocortisona	C	1	1
Cortisona	C	0,8	0,8
Prednisolona	I	4	1
Prednisona	I	4	1
Triamcinolona	I	5	0
Dexametasona	L	25	0
Betametasona	L	25	0
Fludrocortisona	C	10	125

Tabla 3: Correlación entre potencia antiinflamatoria y actividad mineralocorticoidea de los corticoides

C= corta (8-12 hs.) I= intermedia (12-36 hs.) L= larga (36-72 hs.)

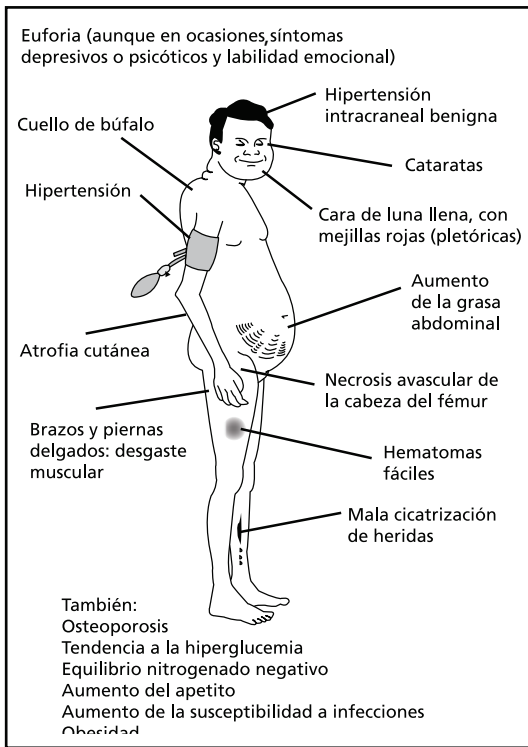


Figura 8: Cushing farmacoinducido

gica que lleva a la susceptibilidad para contraer infecciones por gérmenes oportunistas (hongos, TBC atípica, etc.).

Miopatía: Se caracteriza por la aparición de debilidad en los músculos proximales de las extremidades, que causan alteración en la ambulación y es indicación de suspensión del tratamiento. Este efecto indeseado aparecería por el gran catabolismo proteico y por las alteraciones del medio interno (hipokalemia sobre todo). Los pacientes con miopatía suelen recuperarse de forma lenta e incompleta luego de la finalización del tratamiento.

Osteoporosis: Ocurre por diferentes factores tales como el gran catabolismo proteico al nivel óseo, la inhibición de la absorción y el aumento de la excreción de calcio. Aparece a todas las edades, en un 30-50% de los pacientes tratados a largo plazo, y se complica con fracturas patológicas, clásicamente aparecen aplastamientos vertebrales y fracturas costales.

Se recomienda hacer profilaxis administrando suplementos de calcio y vitamina D, y evaluar la densidad ósea periódicamente. La detección de osteoporosis obliga a suspender el tratamiento.

Necrosis ósea avascular: La cabeza del fémur es la que se afecta con mayor frecuencia, pero también pueden afectarse otras articulaciones grandes. El dolor y la rigidez articular son los síntomas más tempranos, por

lo que no deben ser menospreciados por el médico cuando aparecen ya que esta patología lleva indefectiblemente al reemplazo protésico de la articulación.

Cataratas: Constituyen una complicación bien establecida de la terapéutica con glucocorticoides (sobre todo con corticoides tópicos oculares). Los niños parecen tener un riesgo particular.

Cambios conductuales: Estas alteraciones pueden adoptar muchas formas, tales como nerviosismo, insomnio, irritabilidad y psicosis manifiesta con intentos de suicidio.

Úlceras pépticas y Hemorragias Gastrointestinales.

Retraso del crecimiento y Malformaciones congénitas.

Alteración en la cicatrización de las heridas.

Indicaciones

- Para el tratamiento del asma; se lo puede administrar por vía inhalatoria en asma persistente leve, y por vía oral en los casos de asma grave. Durante las crisis agudas, de moderadas a severas, se debe utilizar hidrocortisona endovenosa, y luego continuar el tratamiento con prednisona (ver tratamiento del asma).
- Tratamiento de enfermedades inflamatorias, como las reumáticas, aunque no son de primera elección; se utilizan sobre todo para tratar las crisis agudas. También para las vasculitis del Lupus, Wegener y glomerulonefritis rápidamente progresiva, en los que se administran a dosis *pulsos*, esto significa que se pueden dar dosis hasta diez veces las utilizadas para el tratamiento inmunosupresor.
- Para tratamiento de alergias agudas graves, como angioedema, laringoespasma, erupciones cutáneas generalizadas, anafilaxia, etc., combinados siempre con adrenalina por vía subcutánea (recordar que los corticoides tienen por lo menos una latencia de 4 hs.), coadministrando además antihistamínicos endovenosos.
- Para prevención y tratamiento del rechazo a transplantes.
- Tratamiento de restitución en la insuficiencia suprarrenal aguda y crónica.
- Tratamiento de la enfermedad a cambios mínimos con Sme. Nefrótico.
- Para el tratamiento del edema cerebral (ya que favorece el clearance de agua libre), especialmente útil en parasitosis y metástasis cerebrales.
- En enfermedades neoplásicas sensibles a esteroides como leucemias linfocíticas agudas y linfoma.

Para el tratamiento de enfermedades en las que se pone en riesgo la vida del paciente o que amenazan con secuelas graves, se deben administrar altas dosis

de corticoides, después se trata de titular hacia abajo hasta ver la reaparición de algún síntoma, para luego administrar la última dosis, manteniéndola allí.

Estrógenos y Progestágenos

Estas drogas se encuentran entre las más utilizadas, siendo muy eficaces para el tratamiento de restitución en menopáusicas y para lograr anticoncepción.

Como hormonas endógenas, estos compuestos poseen importantísimas funciones vinculadas al desarrollo sexual, al crecimiento normal, al control de la ovulación y de los cambios cíclicos del tracto genital femenino, y al metabolismo de minerales, lípidos, proteínas e hidratos de carbono.

Estrógenos

Son compuestos esteroideos C18, caracterizados desde el punto de vista estructural por un anillo fenólico A (núcleo aromático hidroxilado en el C3) y un OH o cetona en el C17 del anillo pentano. Los más importantes sintetizados de forma endógena son el estradiol y la estrona, que pueden ser metabolizados a estriol. Se obtienen por la acción de la enzima aromatasa (que aromatiza e hidroxila el anillo A y elimina el metilo en posición C10) a partir de andrógeno

como DHEA y testosterona. En mujeres premenopáusicas, la fuente principal de estas hormonas son los ovarios, estimulados por la acción de gonadotrofinas hipofisarias. Al contrario, en posmenopáusicas y hombres los estrógenos provienen de modo principal del estroma del tejido adiposo, que posee actividad tipo aromatasa, y así convierte andrógenos suprarrenales en hormonas femeninas. (Figura 9)

Efectos farmacológicos

- **Crecimiento y maduración sexual.** Los cambios que tienen lugar durante la pubertad en niñas y las características sexuales secundarias dependen de la presencia de estrógenos. Estas hormonas causan crecimiento y desarrollo de las vías genitales (trompas de Falopio, útero y vagina) agrandamiento mamario (por proliferación ductal, desarrollo del estroma y acumulación de grasa), distribución de la grasa de forma característica en la mujer, crecimiento puberal de huesos largos y posterior cierre epifisario, aparición de vello axilar y pubiano y pigmentación mamario-genital (en estos últimos efectos relativos a huesos, vello y pigmentación también los andrógenos juegan un papel importante).
- **Ciclo menstrual.** El control de este ciclo (que prepara a la mujer mes a mes para la fecunda-

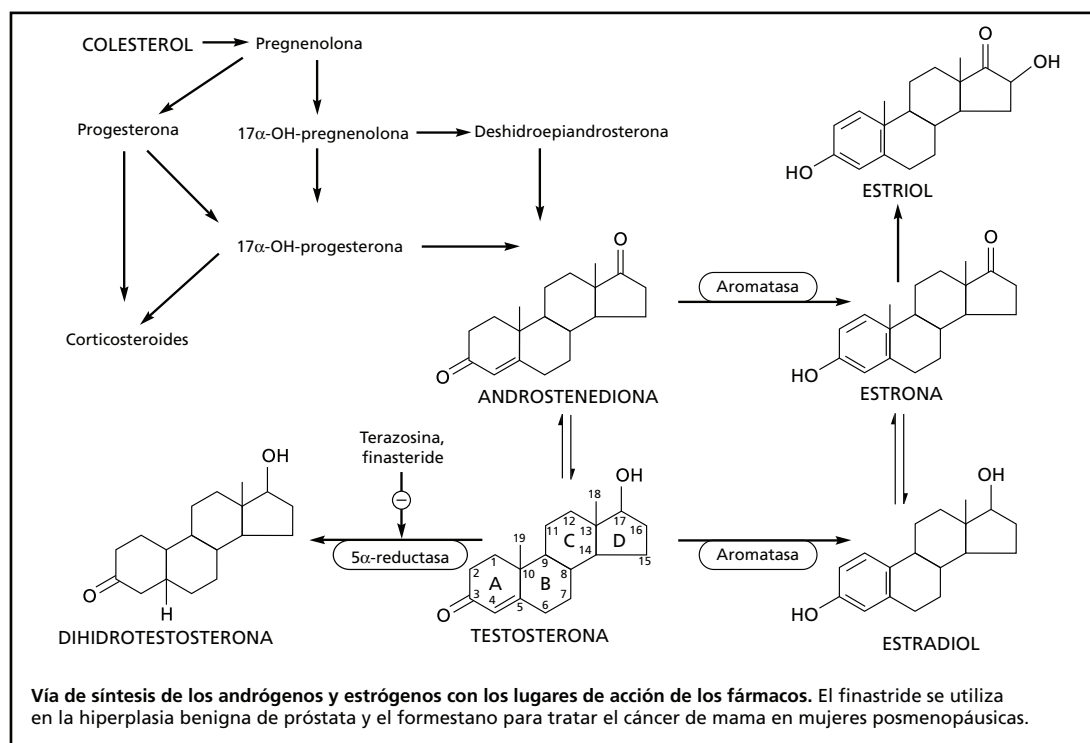


Figura 9: Síntesis de esteroides

ción e implantación del huevo al estimular la maduración y liberación del óvulo y acondicionar las vías genitales) es llevado a cabo por un sistema neuroendocrino constituido por el hipotálamo, la hipófisis y los ovarios. El hipotálamo, a través del llamado *generador de impulsos*, libera de forma cíclica, cada hora, GnRH (factor liberador de gonadotrofinas), que alcanza la adenohipófisis estimulando la secreción de FSH (folículo estimulante) y LH (luteinizante) que, en consecuencia, también es pulsátil. Las gonadotrofinas impactan sobre el ovario induciendo maduración del óvulo y secreción de hormonas sexuales. Éstas ejercen retroalimentación sobre hipotálamo e hipófisis cerrando así el asa de regulación: los estrógenos dificultan la liberación de gonadotrofinas, haciendo que ésta sea de alta frecuencia y baja amplitud, excepto cuando los estrógenos alcanzan Cp muy altas, momento en que estimulan esa liberación, causando así picos de alta frecuencia y amplitud. Éstas, que ocurren aproximadamente entre el día 9 y 12 del ciclo, son las responsables de la ovulación y la formación del cuerpo lúteo. La progesterona liberada por él neutraliza los efectos inhibitorios de los estrógenos sobre la hipófisis y enlentece la pulsatilidad del generador de impulsos, logrando los picos gonadotrofinicos típicos de esta fase, que son de baja frecuencia y gran amplitud.

Los efectos de este complejo sistema hormonal se manifiestan sobre todo a nivel del aparato reproductor femenino y se agrupan en dos fases bien diferenciadas: la folicular y la luteínica. La primera, que comienza al iniciarse el flujo menstrual, se caracteriza por Cp crecientes de estrógenos que causan reconstrucción del epitelio desprendido del endometrio, con abundantes mitosis, por la secreción de moco cervical limpio, filante y acuoso (*en helecho*) y por mayor motilidad tubaria. Además, durante esta fase ocurre la maduración del folículo de De Graaf. En la fase luteínica aparece progesterona, que detiene los fenómenos proliferativos en el endometrio y favorece la diferenciación decidual y la espiralización de las arterias, y al caer su Cp, origina el desprendimiento de la parte funcional del endometrio en forma de flujo menstrual. Sobre las trompas reduce la motilidad y, al nivel cervical, favorece la secreción de moco espeso y poco filante, que dificulta la viabilidad de los espermatozoides.

Si ocurre implantación, el trofoblasto embrionario sintetiza gonadotrofina coriónica (HCG) que evita la caída del cuerpo lúteo y mantiene así un endometrio *progestacional*, hasta que la placenta sea por sí sola capaz de ello, alrededor del tercer

mes, por la síntesis propia de abundante progesterona (y estrógenos).

- **Esqueleto:** generan efectos positivos sobre la masa ósea, sobre todo al inhibir la resorción ósea, típica de la remodelación normal. Además, los estrógenos causan un balance positivo sobre el calcio y previenen y mejoran la osteoporosis posmenopáusica. Por último, estimulan el crecimiento epifisario y el modelado femenino del esqueleto y producen finalmente el cierre epifisario.
- **Lípidos:** influyen sobre la grasa corporal, favoreciendo su depósito estratégico en la mujer. Además, actuando sobre el hígado a dosis altas, aumentan las Cp de HDL y reducen las de LDL, provocando descenso del riesgo cardiovascular, a la vez que elevan el contenido biliar de colesterol y disminución de ácidos biliares, favoreciendo el desarrollo de colestiasis.
- **Proteínas plasmáticas:** los estrógenos incrementan la síntesis de proteínas plasmáticas de unión a hormonas como CBG, TBG y SSBG (cortisol, tiroides y *sexual steroids*, respectivamente) modificando la cinética de dichas hormonas, la de factores de la coagulación, causando un estado de hipercoagulabilidad (disminuyen la Cp de antitrombina III), y la de angiotensinógeno, lo que sumado a la retención hidrosalina que causan en algunas usuarias, favorece el desarrollo de HTA.

Mecanismo de acción

Al igual que otras hormonas esteroideas, vitamina D, retinoides y hormonas tiroideas, los estrógenos atraviesan la membrana celular por su liposolubilidad y desde el citosol pasan al núcleo, donde se unen a sus receptores específicos activándolos. Éstos interactúan con secuencias precondicionadas de ADN llamadas ERE (elementos de respuesta a estrógenos), regulando así la transcripción de diversos genes.

Cinética

Se pueden administrar por vías oral, parenteral o transdérmica. Por vía oral se pueden dar ésteres de estrógenos o etinil-estradiol, siendo éste último el preferido por esta vía ya que es sustitutivo etinil en el C16 reduce fuertemente el importante metabolismo de 1º paso al que están sometidos otros estrógenos. El estradiol transdérmico genera Cp constantes por lapsos prolongados. Los compuestos para uso IM incluyen estradiol y ésteres relacionados en suspensión oleosa de liberación prolongada.

Por su gran liposolubilidad, su distribución es amplia y su unión a proteínas plasmáticas importante. El estradiol se une principalmente a la SSBG y en

menor grado a la albúmina, mientras que el etinil-estradiol lo hace sobre todo a ésta última.

En cuanto a la eliminación, los estrógenos se metabolizan ampliamente en el hígado. El estradiol tiene un tiempo medio corto (de minutos) ya que es rápidamente convertido a estrona y ésta a estriol, principal metabolito urinario. Diversos conjugados con glucurónico y sulfato también aparecen en orina. Además, existe para estos estrógenos circulación entero-hepática, por eliminación biliar de estos conjugados, hidrolizados y posteriormente reabsorbidos en intestino. El etinil-estradiol en cambio, tiene un tiempo medio prolongado (de alrededor de un día) y se metaboliza por vías distintas.

Efectos adversos

Ocurren a dosis dependiente, por lo que se han venido reduciendo las dosis de estrógenos utilizados para distintos propósitos (sobre todo en anticonceptivos) disminuyendo así el riesgo.

Neoplasias:

- Cáncer de endometrio, que se evita coadministrando un progestágeno (el estrógeno estimula la proliferación celular del endometrio, por aumento de la mitosis celular).
- Adenocarcinoma vaginal y cervicouterino, en hijas de mujeres que consumieron DEES (diethylstilbestrol) durante el primer trimestre de embarazo. Este estrógeno sintético utilizado en los primeros ACO ha sido prohibido por tal motivo, y por causar también a veces, bajo las mismas condiciones, anomalías genitales fetales en ambos sexos. El DEES fue de los primeros estrógenos baratos activos por VO.
- Cáncer de mama.

Hepato-cardiovasculares:

- Colelitiasis por aumentar el contenido de colesterol y reducir el de ácidos biliares en la bilis (aumenta el soluto y disminuye el solvente).
- HTA por favorecer la retención hidrosalina y elevar la síntesis hepática de angiotensinógeno.
- Hipercoagulabilidad y trombosis vascular por modificación de la función endotelial y aumento de la síntesis hepática de factores de la coagulación, afecta principalmente a mujeres fumadoras de más de 35 años.

Generales:

- Náuseas y vómitos.
- Migraña intensa o exacerbación en una paciente migrañosa.
- Mastalgia e ingurgitación mamaria.

Aplicaciones terapéuticas

- Hormonoterapia de restitución en posmenopáusicas en la profilaxis y tratamiento de osteoporosis, bochornos (y síntomas cardiovasculares acompañantes como sudoración y parestesias), vaginitis atrófica y enfermedad cardiovascular relacionada a aterosclerosis. Siempre se combinan con un progestágeno para reducir el riesgo de cáncer endometrial.
- Hormonoterapia de sustitución en el Sme. de Turner, en combinación con STH y andrógenos para evitar el enanismo.
- Hormonoterapia de sustitución en el hipopituitarismo durante la niñez, en combinación con T4, hidrocortisona y STH.
- Cáncer prostático testosterona-dependiente, por la capacidad de los estrógenos de inhibir la secreción hipofisaria de LH. Actualmente se utilizan sobre todo inhibidores del GnRH, como leuprolida, para evitar la feminización que sigue al uso de estrógenos y antagonistas de los receptores de andrógenos.

Progestágenos

Son un grupo de fármacos que imitan las acciones de la progesterona. Son ampliamente utilizados, principalmente en combinación con estrógenos en la terapia de sustitución hormonal posmenopáusica y en el tratamiento anticonceptivo.

Los progestágenos se clasifican según su estructura química y varias propiedades con ella relacionadas (selectividad, tiempo medio, biodisponibilidad oral, etc.) en dos tipos de compuestos. Unos tienen un esqueleto de 21 carbonos, como la progesterona, con una gama de efectos muy similares a los de la hormona endó-

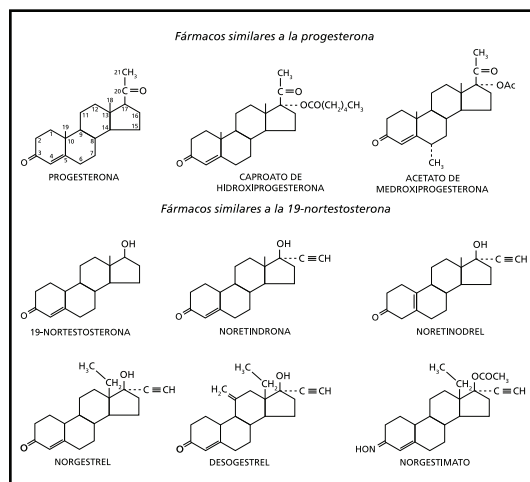


Figura 10: Moléculas de progesterona

gena (son *selectivos*), se utilizan primordialmente en la hormonoterapia de sustitución. Los otros, son los llamados *19-nor*, ya que son estructuralmente derivados de la 19 nortestosterona; tienen acciones progestacionales potentes, pero también varios otros efectos, principalmente de tipo androgénico. Se utilizan sobre todo en los ACO combinados.

También se los puede clasificar en: *naturales* (como el acetato de medroxiprogesterona y la progesterona micronizada) y *sintéticos* de 1ª generación como la noretindrona y el noretinodrel; de 2ª generación como el levonorgestrel; y de 3ª generación como el gestodeno y el desorgestrel (éstos últimos poseen menor poder androgénico, por lo que producen menos efectos adversos y no modifican tanto el perfil lipídico).

La progesterona se sintetiza por el cuerpo lúteo durante la segunda fase del ciclo menstrual. En respuesta al pico ovulatorio de LH, que actuando sobre receptores de membrana aumenta las concentraciones intracelulares de AMPc, 2º mensajero que media sus efectos. Aproximadamente a los 10 días del pico, los efectos proluteínicos del mismo se extinguen, por lo que declina la secreción de progesterona, lo que a su vez culmina en el desprendimiento menstrual. En caso de que haya fecundación, el trofoblasto del disco embrionario implantado aproximadamente una semana posfecundación libera HCG, que apoya el cuerpo lúteo de modo similar a como lo hace la LH. Así, permanece alta la secreción de progesterona, lo que impide el desprendimiento endometrial y refuerza su desarrollo. Al tercer mes, la placenta ya es capaz por sí misma de fabricar la progesterona para sostener el embarazo.

Efectos farmacológicos

- Eje hipotálamo-hipofiso-ovárico: al frenar los efectos inhibitorios de los estrógenos sobre la secreción de gonadotrofinas y reducir la frecuencia del generador de impulsos hipotalámico, los progestágenos causan el patrón típico de secreción de gonadotrofinas de la segunda fase del ciclo: baja frecuencia y gran amplitud. Este patrón (que difiere de los de la 1ª fase) quizás sea el responsable de la ausencia de maduración folicular durante este período, a pesar de la secreción de FSH.
- Aparato reproductor: los progestágenos detienen la proliferación endometrial, impulsada por estrógenos y favorecen la diferenciación celular, la secreción glandular, espiralización de las arterias y reacción decidua. Sobre el endocervix estimulan la secreción de moco escaso y espeso, con abundantes leucocitos, que dificulta la viabilidad de espermatozoides. Además, reducen la contractilidad uterina y apoyan el embarazo.
- Mama: en combinación con estrógenos, la progesterona estimula la proliferación de los acinos e inhibe la lactancia.
- SNC: la progesterona reacomoda el termostato elevando 0,6 °C la temperatura corporal basal, registrable desde el día de la ovulación hasta el inicio de la menstruación. Además, aumenta la sensibilidad del centro respiratorio. También posee efectos depresores del SNC ya que puede comportarse como agonista alostérico del receptor GABA-A.
- Metabolismo: a largo plazo, reducen la tolerancia a la glucosa, aumentan el depósito tisular de lípidos (al activar la lipoproteínlipasa) y antagonizan los efectos de los estrógenos sobre las lipoproteínas plasmáticas (aumentan LDL y disminuyen HDL), sobre todo los compuestos 19-nor, por sus efectos androgénicos.

Mecanismo de acción

Es, en esencia, idéntico al de los estrógenos. Paradójicamente, sus efectos son en general opuestos.

Cinética

La progesterona no se utiliza por VO por el extenso metabolismo de 1º paso que sufre. El acetato de medroxiprogesterona y otros congéneres de la progesterona pueden darse por VO e IM (hormonoterapia de restitución). Los compuestos 19-nor tienen adecuada disponibilidad oral dado que el sustitutivo etinil los hace relativamente resistentes al metabolismo de 1º paso. Se usan principalmente como anticonceptivos.

En plasma, la progesterona va unida a albúmina y CBG y no a SSBG. Los ésteres C19, como el acetato de medroxiprogesterona, se unen principalmente a albúmina, mientras que los progestágenos 19-nor lo hacen a SSBG.

El tiempo medio de la progesterona es corto, de alrededor de 5 minutos, siendo rápidamente metabolizada en hígado por hidroxilación seguida de conjugación con glucurónico y sulfato. Los metabolitos (ahora hidrosolubles) se eliminan por orina. El tiempo medio del MPA (acetato de medroxiprogesterona) es de 24 hs y el de noretindrona de 7 hs, ambas mucho más largas que las del compuesto endógeno.

Aplicaciones terapéuticas

- Anticoncepción, solos o combinados con estrógenos.

- Hormonoterapia de restitución en posmenopáusicas para evitar la carcinogénesis inducida por estrógenos.
- Metrorragia disfuncional por privación endógena.
- Endometriosis.
- Síndrome de tensión premenstrual (no se sabe por qué lo mejora).
- Carcinoma endometrial y de mama dependiente de estrógenos (por su actividad antagonista de los estrógenos).

Efectos adversos

- Virilización, principalmente con los compuestos 19-nor, por su actividad androgénica.
- Interrupción de los efectos benéficos de los estrógenos sobre las lipoproteínas plasmáticas, principalmente los compuestos 19-nor por motivos similares a los precedentes.
- Depresión, fatiga fácil y falta de iniciativa (efectos sobre el receptor GABA-A).
- Aumento del riesgo de cáncer de mama.
- Retención de Na y agua.
- Amenorrea y alteraciones del ciclo menstrual.
- Supresión de la lactancia.
- Alcalosis respiratoria (por producir hiperventilación al actuar sobre el centro respiratorio).
- Intolerancia a la glucosa.

Antiestrógenos

Son compuestos de la familia del trifeniletileno (que incluye, por ejemplo, al dietilstilbestrol), capaces de inhibir competitivamente al receptor de estrógenos.

Prototipos

- **Clomifeno** (inductor de la ovulación).
- **Tamoxifeno** (antineoplásico para el cáncer de mama).

Aplicaciones terapéuticas

Clomifeno: Se opone a la retroalimentación negativa de los estrógenos endógenos sobre la hipófisis, lo que conduce a una mayor liberación de gonadotropinas y ovulación. Impide la reducción de la amplitud de los pulsos de LH que causan los estrógenos los primeros días del ciclo. Esto permite a mujeres estériles con eje hipotálamo-hipófiso-ovárico intacto ovular. Se da por VO y se elimina por bilis luego de sufrir metabolismo hepático. Puede causar hiperestimulación ovárica (con embarazos múltiples, quistes ováricos, etc.) y fase luteínica alterada, lo que se opone

a la fertilidad: por eso se combina generalmente con HCG.

En realidad, es un estrógeno muy débil, que compite con los endógenos más potentes, causando al final una inhibición.

Tamoxifeno: Inhibe la proliferación de células neoplásicas mamarias sensibles a estrógenos pero estimula la de células endometriales intactas (efecto proestrogénico). Produce un bloqueo de estrógenos en glándula mamaria. Se da por vía oral y como el clomifeno, también sufre metabolismo hepático y excreción biliar. Puede causar cáncer de endometrio. Otros efectos adversos son náuseas, vómito, prurito vulvar, irregularidades menstruales, anorexia, etc.

Antiprogestágenos

Prototipo: Mefepristona

Mecanismo de acción

Es un antagonista competitivo del receptor de progesterona y de glucocorticoides.

Efectos farmacológicos

Si es administrado durante la fase luteínica del ciclo, causa desprendimiento menstrual del endometrio por *supresión*. Microscópicamente se ve desintegración de la decidua y desprendimiento del embrión recién implantado, relaja el cuello uterino y provoca contracción del útero para facilitar la expulsión del embrión.

Si se administra previo a la ovulación; produce un retraso de la misma o la inhibe por completo.

Como los antiestrogénos, se administran por VO y se metabolizan en hígado para ser eliminados luego a través de la bilis.

Se los prescribe generalmente con el agonista PGE2 MISOPROSTOL que aumenta la motilidad uterina para interrumpir el embarazo durante el 1º trimestre de gestación. Es un anticonceptivo de emergencia abortivo.

Efectos adversos

Aparece metrorragia, dolor abdominal tipo cólico, náuseas, y anorexia.

Anticonceptivos hormonales

Son compuestos que por diversos mecanismos impiden la aparición de embarazos no deseados. Están

dentro de las drogas más utilizadas, y su empleo es muy controversial desde el punto de vista religioso.

Describiremos tres tipos de ellos: los **combinados**, los **progestínicos** y los de **emergencia**.

Anticonceptivos combinados

Son los utilizados con mayor frecuencia y los más eficaces (99%). Contienen un estrógeno, generalmente etinilestradiol, y un progestágeno, que varía entre levonorgestrel, gestodeno, desorgestrel, etc.

Mecanismo de acción

No se conoce bien, pero se creería que inhiben la ovulación al interferir en el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. Al reducir la liberación de gonadotrofinas por retroalimentación negativa ejercida por las hormonas administradas, se impide la correcta maduración del folículo, la ovulación y la liberación de hormonas sexuales endógenas. Otros dicen que sería por la estimulación continua con estrógenos en la primer fase del ciclo, lo que impediría el pico de LH que conduce a la ovulación. Además, pueden tener efectos sobre la motilidad tubárica y secreción del moco cervical.

Posología y forma de administración

Se debe tomar un comprimido durante 21 días consecutivos, comenzando el 1º día del ciclo menstrual (que corresponde al primer día de la menstruación). Las tomas diarias se deben realizar en lo posible al mismo horario. Los blisters vienen de dos maneras: con 21 pastillas, en la que la mujer debe esperar 7 días sin tomar el medicamento; o con 21 pastillas con las drogas y 7 con placebo, para aquellas que prefieran tomar todos los días la medicación, disminuyendo la posibilidad de olvidar cuándo debe retomar el tratamiento. Entre 2 a 4 días después de la pastilla 21, aparecerá un sangrado por supresión similar al sangrado menstrual, que será de menor cuantía y se acompañará de menos síntomas en aquellas que presenten dolores tipo cólicos, cefalea, etc.

Durante el primer ciclo con anticoncepción hormonal por vía oral es aconsejable utilizar simultáneamente un método anticonceptivo de barrera (preservativo).

Omisión en la toma de comprimidos

Si se omitiera la toma de un comprimido dentro de las 12 hs siguientes a la hora de toma habitual, éste deberá tomarse tan pronto se recuerde. Si al notar la omisión hubieran transcurrido más de 12 hs. la

efectividad contraceptiva disminuye, por lo que se continuará la toma de los comprimidos en el horario habitual, pero deberá añadirse un método anticonceptivo de barrera hasta el final del ciclo. Antes de empezar un nuevo envase se deberá descartar embarazo, para evitar alteraciones fetales producidas por las hormonas.

Anticonceptivos progestínicos

Son un poco menos eficaces (entre un 96-97%) y se asocian más frecuentemente a reacciones adversas, aunque son muy convenientes en pacientes contraindicadas o que no toleran los estrógenos. Su principal indicación es para mujeres que se encuentran lactando, para evitar administrar estrógenos en la leche al niño. Están compuestos por sólo un progestágeno que se administra de forma ininterrumpida por VO. También se lo llama la *minipildora*.

Mecanismo de acción

Inhiben menos eficazmente la ovulación al interferir el eje de regulación y poseen acciones más importantes sobre las secreciones cervicales y el acondicionamiento endometrial.

Efectos adversos

Son los mismos tanto para los que poseen progestágenos solos o combinados con estrógenos. Como son dependientes de la dosis, se observaban con mayor frecuencia años atrás, cuando se administraban los ACO *antiguos* que poseían grandes cantidades de hormonas.

Cardiovasculares:

- Hipercoagulabilidad, que causa IAM, ACV o trombosis venosa, sobre todo en mujeres fumadoras mayores de 35 años.
- Hipertensión arterial, hasta 10% de las pacientes que consumían ACO antiguos, producida por retención de volumen y aumento del angiotensinógeno.

Neoplásicos:

- Cáncer de mama, sobre todo en tomadoras de larga data (más de 5 años).
- Adenoma hepático y hemangioma hepático, con riesgo a romperse y producir un shock hipovolémico.
- Cáncer de cuello de útero, en realidad estaría dado por el menor uso de preservativo, lo cual aumenta el contagio del HPV causal de este cáncer.

Metabólicos:

- Reducción de la tolerancia a la glucosa.
- Colelitiasis, ya que los estrógenos aumentan la proporción de colesterol/ácidos biliares en bilis.

Generales:

- Náuseas y cefalea, a veces muy intensa, que hace abandonar el tratamiento a la paciente.
- Aumento de peso, acné e hirsutismo, por la actividad androgénica de los progestágenos 19-nor.
- Depresión y apatía, por efecto sobre el receptor GABA-A de los progestágenos.
- Edemas, por efectos de los progestágenos con acción corticoesteroide.

Beneficios**Previene la osteoporosis.****Reducen el riesgo de cáncer endometrial y ovárico.**

Se cree que se están perdiendo estos beneficios al haber disminuido tanto las dosis hormonales.

Contraindicaciones

Enfermedad cardiovascular grave, como cardiopatía isquémica, ACV, trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar, dislipemia grave o hipertensión.

Cáncer de mama, aparato genital femenino u otros tumores estrógenos dependientes.

Embarazo o sospecha.

Fumadoras de más de 35 años.

Enfermedad hepática activa.

Anticonceptivos de emergencia o postcoito

Existen muchos tipos de anticonceptivos de emergencia. Describiremos el más utilizado en la actualidad, que contiene levonorgestrel a altas dosis.

Acción farmacológica

Aunque no existen investigaciones específicas sobre el modo de acción de la anticoncepción de emergencia, se acepta que la administración de hormonas sexuales femeninas distorsiona temporalmente la producción hormonal ovárica y, dependiendo del momento del ciclo ovárico en que se efectúe, puede interrumpir la ovulación, interferir con la fertilización, alterar el transporte tubárico o causar una fase lútea ausente o inadecuada con desincronización en la maduración del endometrio.

Cinética

Se lo administra por vía oral, posee una buena biodisponibilidad (cerca del 100%), y no tiene casi metabolismo de 1º paso. Su vida media es de aproxima-

damente unas 20-30 hs. Se metaboliza en hígado y se excreta por orina como droga activa y metabolitos.

Posología

La presentación es de dos comprimidos. Se debe tomar el primer comprimido lo antes posible; mientras más tiempo pase su efectividad disminuye, siempre dentro de las 72 horas de la relación no protegida, sin importar la fecha del ciclo menstrual. El segundo comprimido debe ser tomado 12 horas después del primero. En caso de aparecer vómitos dentro de las 2 hs después de haber tomado el primer comprimido, ingerir otro comprimido.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al producto, sangrado vaginal de etiología no determinada, embarazo conocido o sospechado; esto significa que si hubiese habido relaciones sexuales no protegidas en el mismo ciclo menstrual, no debe administrarse por los riesgos sobre el embrión.

Advertencias

Algunas mujeres pueden presentar sangrado leve a los pocos días de tomar este tipo de anticonceptivo. En la mayoría, el período menstrual siguiente aparece en la fecha esperada, aunque es posible observar variaciones en ± 7 días. Ante un retraso mayor debe descartarse la posibilidad de embarazo.

Puede llegar a favorecer la aparición de embarazo ectópico.

La anticoncepción de emergencia está solamente indicada para la prevención del embarazo en situaciones de emergencia, siendo conveniente evitar su uso rutinario, ya que no presenta el nivel de protección de los métodos anticonceptivos de uso regular.

Efectos adversos

Los más frecuentes son náuseas, dolor abdominal, cansancio, cefalea, aumento o disminución del sangrado menstrual. Más raros son mastodinia, mareos o vómitos.

Andrógenos

La testosterona es el principal andrógeno en los varones. Es sintetizada por las células de Leydig testiculares. Puede convertirse en ciertos órganos blanco en 5-dihidrotestosterona, por acción de la 5 α -reductasa intracelular. Este metabolito se une al mismo receptor de la testosterona pero de forma más estable, lo

que multiplica su potencia androgénica. Además, la testosterona puede en otras células ser aromatizada a estradiol, compuesto con actividad estrogénica. La aromatización de la testosterona es la principal fuente de estrógenos en los varones y postmenopáusicas. Por lo tanto, los efectos de la testosterona corresponden a la suma de los propios y los de sus metabolitos 5 α -dihidrotestosterona y estradiol.

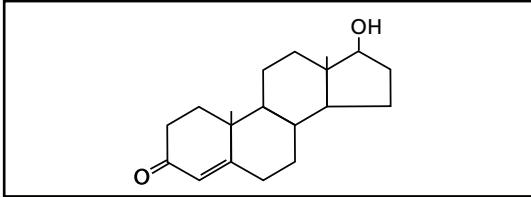


Figura 11: Molécula de testosterona

Existen ciertos andrógenos débiles como androstenodiona y DHEA (dehidroepiandrosterona) sintetizados por la capa reticular de la corteza suprarrenal y el estroma ovárico, que son los andrógenos predominantes en mujeres y niños. Poseen poca afinidad por el receptor para andrógenos por lo que su potencia es baja, pero pueden adquirir importancia en ciertos trastornos en los que su producción está aumentada (hiperplasia suprarrenal congénita, ciertos tumores ováricos, etc.).

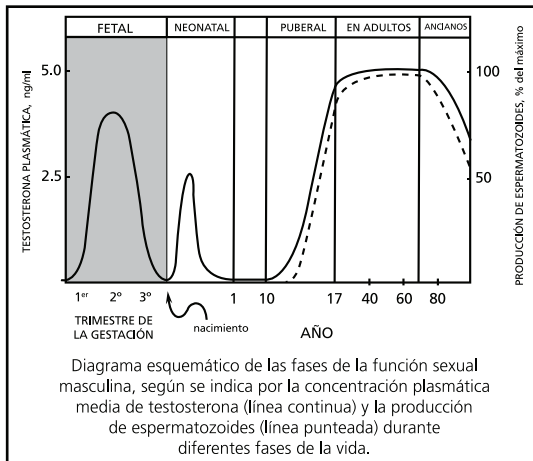


Figura 12: Curva de andrógenos

Regulación de la liberación

Las gonadotropinas hipofisarias regulan la función testicular. La LH estimula la producción de testosterona (actuando sobre las células de Leydig) y la FSH estimula la espermatogénesis (siempre que exista el estímulo androgénico, o sea, altas concentraciones de testosterona en túbulos seminíferos). La testosterona ejerce retroalimentación negativa sobre el hipotálamo,

reduciendo la liberación de GnRH, mientras que la inhibina, hormona peptídica sintetizada por las células de Sertoli inhibe la secreción hipofisaria de FSH.

Acciones fisiológicas

Los andrógenos poseen diferentes funciones durante las distintas etapas de la vida del varón. El pico gestacional de andrógenos causa virilización de las vías urogenitales con desarrollo fenotípico masculino. El pico neonatal no se comprende bien (quizás esté relacionado a la maduración sexual del SNC). En el momento puberal, las hormonas transforman al niño en un varón: crecen testículos, escroto y pene y aparece el vello púbico. Se desarrolla el deseo sexual y aumenta bruscamente la talla y la masa muscular magra. La piel se hace áspera y grasosa, y tiende a desarrollar acné. El vello corporal crece y adquiere la distribución masculina, y se engruesa la voz. Por último, se desarrolla la barba, retrocede la línea de implantación del pelo y se estimula el cierre epifisario que culmina con el crecimiento longitudinal. Además, los andrógenos causan en parte la conducta agresiva y sexual del varón. La meseta androgénica del adulto mantiene las características sexuales secundarias (principalmente el deseo sexual y la producción de semen y espermatozoides), hasta que aparece el decremento senil de las concentraciones plasmáticas de testosterona.

- **Hipogonadismo prepuberal:** El déficit prepuberal de testosterona (por fracaso hipotálamo-hipofisario o testicular) genera un EUNUCO: es un sujeto de muy alta estatura con manos y pies grandes y extremidades demasiado largas (falta de cierre epifisario), con facie aniñada, voz aguda y piel femenina, escaso desarrollo muscular y baja densidad ósea. Existe escaso vello corporal y ausencia de barba, y la conducta sexual y los genitales son los de un niño.
- **Hipogonadismo postpuberal:** Ocurre casi invariablemente por castración luego del desarrollo sexual completo. Se da porque, aunque algunos caracteres sexuales se mantienen por sí solos luego de la pubertad, otros precisan el soporte androgénico continuo. Las estructuras *crecidas* (músculos, esqueleto, laringe, pene, vello y barba) generalmente permanecen indemnes, mientras que desaparecen el impulso sexual y las erecciones espontáneas (las inducidas por ciertos estímulos eróticos se conservan), se atrofian la próstata y las vesículas seminales, y el volumen de semen se torna escaso.

Acciones farmacológicas

- Feto: produce el desarrollo masculino de las vías urogenitales.

- Pene (y clítoris): los andrógenos estimulan su crecimiento.
- Vesículas seminales y próstata: los andrógenos favorecen su crecimiento y estimulan su función.
- Espermatogénesis: la testosterona apoya los efectos de la FSH sobre los túbulos seminíferos y permite la maduración epididimaria de los espermatozoides.
- Glándulas sebáceas: los andrógenos favorecen su crecimiento y secreción, predisponiendo a la aparición de piel grasa y acné.
- Metabolismo: Los andrógenos tienen efectos netamente anabólicos, mucho más notorios cuando se dan a niños prepuberales, varones hipogonadales y mujeres (usado sobre todo por deportistas). Producen retención de nitrógeno, así como de otros iones (K, Cl, Na, PO_4) y agua, y aumento de peso y de la masa magra. Además, favorecen el desarrollo de un perfil lipídico desfavorable (aumento de LDL y disminución de HDL) y aumento de la eritropoyesis.

Mecanismo de acción

La testosterona alcanza sus células blanco e ingresa a ellas por difusión gracias a su gran liposolubilidad. Aquí, generalmente es reducida por la 5α -reductasa a 5α -dihidrotestosterona. Este compuesto (o la testosterona original) se traslada al núcleo, donde lo espera su receptor (de la familia de receptores intranucleares). La unión hormona-receptor (que es mucho más fuerte y estable con la dihidrotestosterona) interactúa con sitios específicos del ADN (*elementos*

de respuesta a andrógenos) y así regula la expresión de distintos genes precondicionados. (Figura 13)

Cinética

A pesar de su buena absorción, el rápido metabolismo de la testosterona impide su administración oral o parenteral. Por eso se utilizan ésteres de ácidos grasos de cadena larga (cipionato, enantato) de testosterona que, suspendidos en aceite, por vía IM se hidrolizan lentamente y van liberando de forma sostenida pequeñas cantidades de la hormona en cuestión.

La eliminación se lleva a cabo principalmente en el hígado, a través de una serie de oxidaciones y reducciones que transforman a la hormona original en androstenediona y etiocolanolona que se excretan por la orina (estos dos forman parte de los 17-cetoesteroides urinarios, aunque los más importantes son de origen corticosuprarrenal).

La testosterona también puede ser administrada a través de un parche transdérmico de liberación sostenida que se aplica en el escroto.

Efectos adversos

Se clasifican clásicamente en tres: virilizantes, feminizantes y tóxicos.

Virilizantes:

- En mujeres: acné, hirsutismo, enronquecimiento de la voz (irreversible), irregularidades menstruales (por inhibición de la liberación de gonadotropinas), retroceso de la línea del pelo, hipertrofia

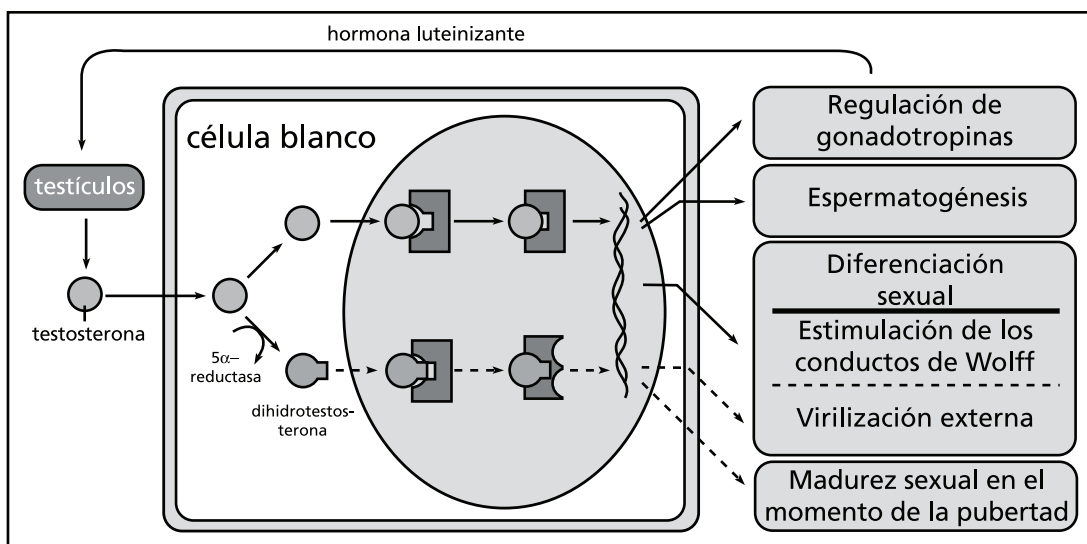


Figura 13: Mecanismo de acción de la testosterona

muscular y agrandamiento del clítoris. Muchos de estos efectos (como los de la voz) son irreversibles.

- En niños prepuberales: precipitación de la pubertad y cierre epifisario precoz.
- En hombres: erecciones sostenidas (que ceden con el tiempo), conducta agresiva y **azoospermia** (por inhibición de la secreción de gonadotrofinas).

Feminizantes:

- Son particularmente graves en niños (por poseer gran actividad aromataza) y en varones con hepatopatía (por su menor capacidad de eliminación metabólica), siendo el más importante la ginecomastia.

Tóxicos:

- Edema por retención de ClNa y agua, sobretodo a dosis antineoplásicas. En general responde a los diuréticos.
- Hepatitis colestásica con ictericia, prurito y aumento del colesterol y fosfatasa alcalina. Aparece cuando se utilizan andrógenos 17-alquil-sustituidos, luego de por lo menos algunos meses de tratamiento.
- Adenocarcinoma hepático, también cuando se utilizan a largo plazo compuestos androgénicos 17-alquil-sustituidos.
- Aumento de la síntesis hepática de diversas proteínas plasmáticas (17-alquil-sustituidos).
- Dislipemia (aumento de las LDL y disminución de las HDL).

Los compuestos androgénicos 17-alquil-sustituidos fueron sintetizados originalmente como andrógenos útiles por vía oral, ya que la sustitución reduce mucho el metabolismo hepático aumentando así su disponibilidad oral y tiempo medio. Sin embargo, el uso de estas drogas generó efectos adversos graves, como hepatitis colestásica, síntesis aumentada de proteínas plasmáticas en hígado y hepatocarcinoma, además de los efectos relacionados a su actividad hormonal. Por eso, se han dejado de utilizar en gran parte y se prescriben sólo en el tratamiento del edema angioneurótico hereditario y de ciertos cánceres (por ejemplo, metiltestosterona, oxandrolona, fluoximesterona).

Aplicaciones terapéuticas

- Hipogonadismo primario, para precipitar la pubertad (en niños) y mantener las características sexuales secundarias, principalmente trofismo de próstata y vesículas seminales y deseo sexual (en adultos). Los andrógenos exógenos pueden reem-

plazar todas las funciones del testículo excepto la espermatogénesis y la liberación de inhibina.

- Hipogonadismo secundario, por hipopituitarismo, en el que se deben combinar con STH para lograr un crecimiento puberal adecuado. Cuando además se desea fertilidad, se reemplazan por gonadotrofinas.
- Anemias resistentes al tratamiento como la anemia de Fanconi, por los efectos estimulantes de los andrógenos sobre la producción de eritropoyetina (también en el tratamiento de otras anemias por supresión de la médula ósea).
- Edema angioneurótico hereditario: esta enfermedad autosómica dominante ocurre por déficit o función reducida de una proteína llamada *inhibidor de C1*. De esta manera se activa continuamente y sin oposición la vía clásica del complemento, generando mediadores solubles que causan crisis de vasodilatación y edema. Se utilizan en este trastorno andrógenos 17-alquil-sustituidos y sobre todo el esteroide no androgénico Danazol (que genera menos efectos adversos), dado que estos compuestos (y no la testosterona o sus ésteres) estimulan la síntesis hepática de proteínas plasmáticas, incluso las del complemento.
- Carcinoma mamario, al funcionar como antiestrogénicos. No se usan por los mejores resultados de la quimioterapia convencional.

En atletas, el uso de esteroides anabólicos está muy difundido, por la capacidad de los andrógenos de retener nitrógeno y aumentar la masa muscular y el vigor físico. Sin embargo esto es cierto en mujeres y niños, ya que el efecto que se logra en los hombres es sólo *edematizante*: hay un aumento del volumen celular y un pequeño incremento de la síntesis proteica que, además, es transitorio.

Todo esto se logra a concentraciones muy altas de andrógenos, con la alta incidencia de efectos adversos que ello conlleva. Ejemplos de andrógenos usados como anabólicos es el **metandrostenolona** (cualquier andrógeno tiene efectos anabólicos).

Antiandrógenos

- **Inhibidores de la síntesis de andrógenos**
 - GnRH o su antagonista Leuprolide (su administración reduce las Cp de gonadotrofinas y testosterona). Son útiles en el cáncer de próstata en los que no pueden tolerar el estilbestrol.
 - Antimicóticos imidazólicos como ketoconazol, que por su capacidad de bloquear al citocromo P450 relacionado a la síntesis de esteroides, reduce la producción de testosterona (al precio de reducir también la de esteroides suprarrenales y

causar efectos adversos GI molestos). Se usa en ciertos pacientes con cáncer de próstata.

- **Inhibidores de la 5 α -reductasa**

- Finasteride: inhibidor competitivo de la enzima, bloquea la producción de dihidrotestosterona en los tejidos blanco, reduciendo así la potencia biológica de la testosterona endógena. Se usa sobre todo en la hiperplasia prostática benigna para reducir la obstrucción (es muy eficaz a este respecto) y en ciertos trastornos cutáneos relacionados a los andrógenos (acné, dermatitis seborreica).

- **Antagonistas de los receptores de andrógenos**

- Acetato de Ciproterona: además de impedir la unión de la dihidrotestosterona a su receptor, posee actividad progestacional y bloquea por retroalimentación negativa la secreción de gonadotrofinas. Este inhibidor competitivo se ha utilizado para tratar acné, hirsutismo, calvicie de patrón masculino, virilización en mujeres, pubertad pre-

coz y neoplasias prostáticas. No se lo debe utilizar en embarazadas porque, al atravesar la placenta, el feto desarrolla pseudohermafroditismo masculino.

- Flutamida: es un inhibidor competitivo del receptor de andrógenos que carece de estructura esteroidea y, por lo tanto, de toda actividad hormonal. Al interrumpir la retroalimentación negativa de la testosterona sobre el eje hipotálamo-hipófisis se elevan las Cp de LH, acompañando a este ascenso las Cp de testosterona, esto último revierte el efecto antiandrogénico. Por eso, cuando se utiliza en varones (las mujeres no pueden revertir dada su incapacidad de producir más andrógenos de acuerdo al estímulo), se combina con GnRH o leuprolide, que reducen la liberación de gonadotrofinas. Su uso está restringido por su capacidad de causar insuficiencia hepática, aunque se utiliza en el cáncer de próstata y en el hirsutismo (y otros usos como los citados para la ciproterona).

Sistema Digestivo

Drogas para el tratamiento de la enfermedad acidopéptica

Dentro de este grupo de patologías producidas por la acidez estomacal encontramos a la úlcera péptica, la gastritis y la esofagitis por reflujo. Estas patologías se ven muy a menudo en la práctica diaria de la medicina, con mayor frecuencia en la actualidad, debido a que poseen una gran carga emocional para ponerse de manifiesto. Hasta un 10% de la población padece de úlcera péptica. Entre sus síntomas podemos encontrar dolor epigástrico en ayunas, dispepsia, náuseas, anorexia, y los signos de hemorragia digestiva alta (como melena, anemia crónica, etc.), a diferencia de la gastritis crónica en la que se produce ardor epigástrico postprandial, y a la esofagitis por reflujo que produce pirosis (sensación de ardor retroesternal), disfagia, etc.

Por mucho tiempo se pensó que el sólo hecho de un aumento en la producción de ácido estomacal llevaría a estas enfermedades, pero actualmente se conoce la infección por un bacilo gram negativo conocido como *Helicobacter pylori*, que altera los factores protectores de la mucosa gástrica y aumenta la secreción de ácido. Habita entre la mucosa gástrica y el mucus protector donde el pH es neutro. Por lo tanto, muchas de estas patologías serían ineficazmente tratadas de obviar la erradicación de este germen. La patogenia de estas enfermedades estaría dada por un desbalance entre los factores agresivos y los factores protectores de la mucosa gástrica.

Factores Agresivos	Factores Protectores
Ácido gástrico	bicarbonato
Pepsina	moco
H. pylori	PG
	Hábitos (tabaco, café, alcohol, estrés, etc.)

Tabla 1: Factores agresivos vs factores protectores

Objetivos del tratamiento

- Aliviar el dolor
- Promover la cicatrización
- Prevenir de recurrencias

Estrategias

- Reducir los factores agresivos con antagonistas H₂, inhibidores de la bomba de protones y ATB contra H. pylori
- Elevar la eficacia de los mecanismos de defensa con agentes citoprotectores (agonistas de las PG, procinéticos), poco utilizados
- Evitar los factores de riesgo como consumo de alcohol, café, AINES, tabaco, estrés emocional, etc.

Grupo de fármacos disponibles para el tratamiento

- Antagonistas de la secreción ácida (*antagonistas H₂, inhibidores de la bomba de protones*)
- Antiácidos (*Hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, bicarbonato*)
- Citoprotectores (*misoprostol*)
- Antibióticos para la erradicación del H. pylori (amoxicilina, claritromicina, tetraciclinas, metronidazol, subcitrate de bismuto). Lo más común es el tratamiento llamado *triple plan*, en el que se asocian por siete días amoxicilina, claritromicina y omeprazol (u otro inhibidor de bomba) a altas dosis.

Droga utilizada	Curación	Recidiva
Placebo	20%	100%
Ranitidina	80%	80%
Omeprazol	95%	80%
Erradicación de H. pylori	95%	0% (excepto que se reinfecte)

Tabla 2: Comparación de resultados en los diferentes tratamientos para la gastritis

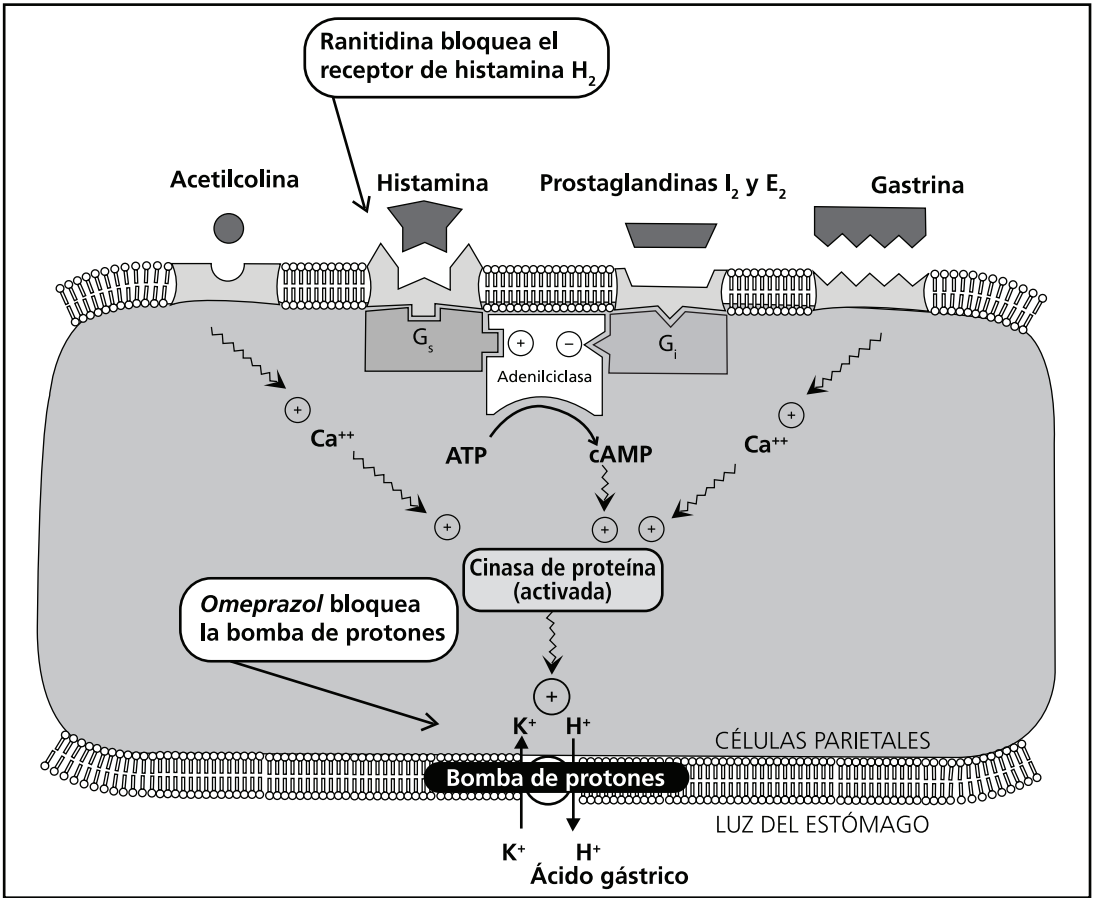


Figura 1: Fisiología de la célula parietal

Antagonistas H_2

Son drogas muy utilizadas por la población general, sin prescripción médica. Tienen buena eficacia y bajo porcentaje de efectos adversos.

Prototipos

- Antigua: **Cimetidina**
- Nuevas: **Ranitidina, famotidina**

Mecanismo de acción

Son análogos estructurales de la histamina, y como tales, antagonistas competitivos de los receptores H_2 (éstos se ubican tanto en las células parietales como en músculo liso vascular y bronquial (en éstos últimos no altera sus funciones fisiológicas por lo cual se los considera altamente selectivos).

Producen una reducción de la secreción ácida desencadenada por histamina, por gastrina y en menor grado por estimulación vagal (ya que dependen

de la posterior liberación de histamina). De esta manera inhiben la secreción basal de ácido (en ayunas) y la secreción postprandial. Se reduce el volumen de secreciones, su acidez y su contenido en pepsina y factor intrínseco (aunque ésta última no es suficiente para producir malabsorción de vitamina B12).

Cinética

Se los puede administrar tanto por vía oral con buena biodisponibilidad, como parenteral. Al ser hidrosolubles no pasan bien la barrera hematoencefálica y se excretan, en gran medida inalterados, por riñón, por lo que debe ajustarse la dosis en IRC. Se los administra generalmente una vez al día por la tarde para tener efecto máximo durante la noche, donde la secreción ácida es más dañina por estar el estómago vacío.

Efectos adversos

En general son muy bajos, ya que son drogas selectivas.

- Son inespecíficos como náuseas, cefalea, erupciones cutáneas, etc.
- Producen un aumento en la secreción de prolactina y disminución del metabolismo del estradiol, lo que puede producir disminución de la libido, ginecomastia e impotencia (más común con cimetidina la cual está prácticamente en desuso, y en tratamientos a altas dosis).

Interacciones

La cimetidina es un inhibidor enzimático de la CYP450 lo que produce un aumento en las concentraciones de fármacos metabolizados por ella como carbamazepina, antidepresivos tricíclicos, fenitoína, fenobarbital, warfarina, etc.

Aplicaciones terapéuticas

Se las utilizaba ampliamente para el tratamiento de la úlcera gastroduodenal, pero debido a la mayor potencia y eficacia de los inhibidores de bomba, se han dejado de usar con este fin, y han pasado a ser utilizadas para patologías menos severas. Se las administra vía endovenosa en bajas dosis a pacientes internados, para evitar el reflujo ácido y las úlceras de estrés.

Inhibidores de la bomba de protones

Son las drogas más ampliamente utilizadas en la actualidad, debido a su alta eficacia y bajo porcentaje de efectos adversos. Por otro lado son drogas relativamente caras.

Prototipos

- **Omeprazol**
- **Lanzoprazol**
- **Pantoprazol**

Mecanismo de acción

Producen la inhibición irreversible de la bomba H/K-ATPasa, generadora de la acidez estomacal. Estas drogas llegan a través del torrente sanguíneo a las células parietales, luego de salir hacia la luz, quedan atrapadas en los conductillos al protonarse y volverse hidrosolubles (son bases débiles). De esta manera interactúan desde es exterior celular con las bombas, inactivándolas de manera irreversible, por lo que su efecto es altamente selectivo. Se deben sintetizar nuevas bombas para suplir las que están inhibidas (lo cual demora unos 2-3 días).

Reducen la acidez gástrica hasta en un 95% en cinco días de tratamiento. No modifican la secreción de pepsina o factor intrínseco.

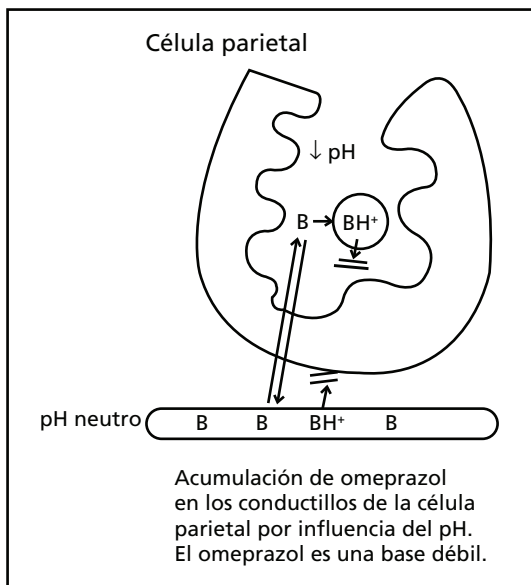


Figura 2: Inhibidor de bomba

Indicaciones de los fármacos que afectan la secreción gástrica

Antagonistas de los receptores H₂ (por ejemplo, Ranitidina):

- Úlcera péptica.
- Esofagitis por reflujo.

Inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, Omeprazol):

- Úlcera péptica resistente a los antagonistas de los receptores H₂.
- Esofagitis por reflujo.
- Tratamiento de la infección por H. Pylori.
- Síndrome de Zollinger-Ellison.

Antiácidos (por ejemplo, Hidróxido de aluminio):

- Dispepsia.
- Alivio sintomático en la úlcera péptica.

Sales de bismuto:

- Como un componente del tratamiento de la infección por H. Pylori.

Cinética

Se los administra por vía oral, con buena biodisponibilidad (90%). Son inactivados por la acidez gástrica por lo que se los administra recubiertos por una cápsula. Su metabolismo es hepático.

Efectos adversos

Se toleran muy bien, y los efectos adversos más comunes son inespecíficos (náuseas, vómitos, malestar gastrointestinal). Otros estarían determinados por la proliferación bacteriana gástrica, por la elevación del pH.

Aplicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la úlcera gastroduodenal.
- Gastritis crónica.
- Esofagitis por reflujo.
- Sme. de Zollinger-Ellinson

Antiácidos

Son drogas ampliamente utilizadas, gracias a su rápido pero fugaz efecto sobre la disminución de la acidez estomacal.

Son bases débiles que reaccionan con el HCL para formar agua y sal, lo que disminuye la acidez estomacal.

Los más utilizados son el hidróxido de magnesio y el hidróxido de aluminio. Vienen en presentaciones como caramelos masticables o suspensiones.

El hidróxido de aluminio produce estreñimiento, el de magnesio diarrea, por lo que se los suele administrar de manera combinada para evitar estos efectos adversos. El uso de bicarbonato puede generar alcalosis metabólica transitoria. La liberación de CO₂ ocasiona eructos y flatulencias.

Disminuyen la absorción de muchos fármacos como las tetraciclinas, entre otros, por lo que se recomienda administrarlos con una separación de 3 horas por lo menos.

Citoprotectores

No son utilizados en la práctica, ya que se los debe administrar a altas dosis y sus efectos no son muy manifiestos.

En este grupo encontramos al **misoprostol**, un análogo de la prostaglandina E1 (las prostaglandinas endógenas producen inhibición de la secreción de ácido, y estimulación de la liberación de moco y bicarbonato. Produce aumento en las contracciones uterinas por lo que está contraindicado durante el embarazo (es utilizado comúnmente para provocar el aborto de manera ilegal).

Vómitos

El vómito es un motivo de consulta muy frecuente en la práctica diaria, de allí la necesidad de realizar un resumen acerca de la fisiopatología, causas y fármacos utilizados para su tratamiento.

El vómito es otro ejemplo de la manera en que los reflejos viscerales que se integran en el bulbo incluyen componentes somáticos y viscerales, coordinados y con una cronología cuidadosa. El vómito comienza con salivación y sensación de náusea. Una peristalsis invertida vacía el contenido de la porción

superior del intestino delgado en el estómago. La glotis se cierra, lo que evita la posible aspiración del vómito hacia la tráquea. Se contiene la respiración en la parte media de la inspiración. Se contraen los músculos de la pared abdominal y, como el tórax se mantiene en una posición fija, dicha contracción aumenta la presión intraabdominal. El esfínter esofágico inferior y el esófago se relajan, y el contenido gástrico se expulsa hacia el exterior.

El centro del vómito ubicado en la formación reticular del bulbo consiste, en realidad, en varios grupos de neuronas dispersas en dicha región, que controlan los diferentes componentes del acto del vómito.

Aferentes

La irritación de la mucosa del tubo digestivo alto provoca vómito. Los impulsos pasan desde la mucosa hacia el bulbo por vías aferentes viscerales, que vienen con los nervios simpáticos y con los vagos. Las náuseas y los vómitos de la cinetosis son mediados por aferentes que provienen de los núcleos vestibulares. Dado que también ocurren respuestas eméticas a estímulos con contenido emocional, es probable que a las áreas de control del vómito lleguen, también, vías aferentes provenientes del diencéfalo y del sistema límbico. Por eso se habla de *olores nauseabundos e imágenes que causan vómitos*.

Las células quimiorreceptoras ubicadas en el bulbo inician el vómito cuando son estimuladas por ciertos agentes químicos circulantes. La zona quimiorreceptora gatillo en la que se ubican esas células se encuentran en el área postrema, una banda de tejido en forma de *v* ubicada en las paredes laterales del cuarto ventrículo. Esta estructura es uno de los órganos circunventriculares y es más permeable a muchas sustancias que el resto del bulbo subyacente.

Causas de vómitos

Son variadas y se las resume en la siguiente tabla:

1) Reacciones emocionales (psicógenos):

- Tensión emocional
- Depresión reactiva
- Trastorno de ansiedad

2) Cerebro-medulares:

- Estímulos olfatorios, orales o visuales
- Psicosis
- Dolor
- Shock
- Alteraciones vasculares (migraña)
- Aumento de la presión intracraneal (contusión cerebral, meningitis, hidrocefalia, hemorragia intracraneal, abscesos, tumores cerebrales)

3) Intoxicación exógena:

- Drogas (apomorfina, morfina, digital, emetina, histamina, adrenalina)
- Tabaco, alcohol, venenos
- Enterotoxinas (principalmente por *Stafilococos*, que pueden actuar a nivel intestinal o central)
- Botulismo

4) Intoxicación endógena:

- Uremia
- Acidosis diabética
- Coma hepático
- Crisis de hipertiroidismo
- Hiperparatiroidismo
- Enfermedad de Addison

5) Viscerales:

- Cuadros agudos (apendicitis, colecistitis, pancreatitis, peritonitis, vólvulos, úlcera péptica, gastroenteritis, hepatitis)
- Neoplasias
- Enfermedades del útero y los anexos
- ICC
- IAM (de cara diafragmática más frecuente)
- Pielonefritis
- Embarazo (al comienzo síndrome adaptativo, en el curso hiperemesis gravídica, al final preeclampsia o eclampsia)

6) Enfermedades del laberinto

- Enfermedad de Menière
- Otitis media
- Tumores o trastornos vasculares

7) Mareos (*mal de mar*)

Automóvil, tren, avión, barco (por estimulación de los órganos laberínticos)

Características del vómito

De acuerdo con su **origen** puede clasificarse en:

- vómito central:** sin náuseas ni arcadas que lo precedan, se presenta con los cambios de posición. Es el vómito *en chorro* de la hipertensión endocraneana.
- vómito periférico:** Es aquel a punto de partida gastroduodenal acompañado de náuseas y arcadas. Puede calmar o no las molestias y se lo observa en la gastritis, úlcera péptica, o el cáncer gástrico.
- vómito reflejo:** El punto de partida es extragastroduodenal, está acompañado por otros síntomas de la enfermedad de base. No calma las molestias. Se lo observa en peritonitis y apendicitis.

De acuerdo a su **composición** el vómito puede ser:

- Alimenticio:** Contiene alimentos fácilmente reconocibles. Dentro de este grupo se encuentra el vómito retencionista, que indica la presencia de un síndrome pilórico, en el cual el material expulsado tiene más de 12 hs. de permanencia en el estómago, por lo general, y nunca es bilioso.
- Mucoso:** Consiste en una mezcla de jugo gástrico y saliva. Es el típico vómito del alcohólico, generalmente único, por la mañana. Puede aparecer también en la gestación.
- Bilioso:** Contiene bilis y es de color amarillento o verdoso, deja un gusto amargo en la boca. Se observa casi siempre en afecciones hepáticas y vesiculares, estenosis del duodeno, pancreatitis agudas, y migrañas.
- Sanguinolento:** Se producen en las patologías que presentan hematemesis.
- Fecaloide:** En el cual se elimina materia fecal, acompaña a obstrucciones intestinales bajas, o a fístulas gastrocólicas.

Antieméticos

Son incompletos los conocimientos sobre la neurofarmacología de las vías que entran y salen en el centro del vómito, pero algunos apoyan en buena medida el tratamiento antiemético actual. La base para el empleo de antagonistas específicos en el tratamiento y la prevención del vómito se encuentra en los conocimientos de las funciones de los transmisores específicos, en especial dopamina y serotonina (5TH3), como mediadores de las señales eméticas y de los reflejos motores en estómago. Se utilizan muchos agentes, entre ellos: antagonistas D2 (benzamidas sustituidas: Metoclopramida, fenotiazinas, butirofenonas), antagonistas 5TH3, corticosteroides, canabinoides, antihistamínicos, antagonistas muscarínicos, y benzodiazepinas.

Además de la disponibilidad de estos agentes, el uso de combinaciones ha presentado una mejora de gran importancia en la capacidad para reducir efectos adversos.

A continuación describiremos el agente preferido y el más eficaz.

Metoclopramida**Conceptos importantes acerca del fármaco**

Es una droga muy utilizada en la práctica diaria, tanto en pediatría como en adultos, ya que posee muy buena efectividad con bajo porcentaje de efectos adversos.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la metoclopramida en su función como procinético, no se conoce por completo. Se sabe que es un antagonista dopaminérgico que puede bloquear los efectos gastrointestinales causados por la administración local o general de agonistas dopaminérgicos. Sin embargo, no todos los antagonistas de la dopamina aceleran el vaciamiento gástrico. Se piensa que el fármaco promueve la descarga de acetilcolina desde las neuronas mientéricas, por lo tanto se pueden bloquear sus acciones procinéticas mediante el uso de atropina u otros antagonistas muscarínicos.

Aunque relacionada de manera estructural con la procaïnamida, la metoclopramida carece de efectos anestésicos locales o antiarrítmicos importantes.

Efectos farmacológicos

Produce la mayor parte de los efectos en el SNC que son característicos del bloqueo dopaminérgico. Entre ellos están antagonismo de la émesis inducida por la apomorfina y la ergotamina, e hiperprolactinemia, que puede producir galactorrea, hipersensibilidad mamaria e irregularidades menstruales en la mujer.

Puede producir efectos extrapiramidales importantes, ansiedad y depresión, somnolencia, mareos y ansiedad, incluso a dosis cercanas a las terapéuticas.

En el tubo digestivo, fomenta la motilidad del músculo liso desde el esófago hasta la parte proximal del intestino delgado, y acelera el vaciamiento gástrico, y el tránsito del contenido intestinal desde el duodeno hasta la válvula ileocecal.

Disminuye la relajación receptiva en la parte superior del estómago, e incrementa las contracciones antrales. Por lo tanto, los efectos se combinan para acelerar el vaciamiento gástrico y reducir el reflujo desde duodeno y estómago hacia esófago. Estas acciones son importantes para su empleo como agente procinético, pero pueden contribuir a los trastornos intestinales que se observan en algunas ocasiones durante el tratamiento con los antieméticos.

Aunque la metoclopramida puede acelerar la absorción de algunos fármacos, el tiempo de tránsito acortado puede disminuir la biodisponibilidad de otros, como por ejemplo la digoxina.

Por añadidura, la descarga de alimentos en el intestino puede alterarse lo suficiente en los pacientes diabéticos, por ejemplo, como para que se requiera ajuste del régimen de dosificación de la insulina.

La metoclopramida tiene mínimo efecto en la secreción gástrica o la motilidad del colon.

Cinética

Se absorbe con rapidez y por completo por la vía oral, pero tiene un gran metabolismo hepático de primer paso, por lo que se reduce su biodisponibilidad cerca del 75%. Es utilizada también por vía intramuscular y endovenosa.

El fármaco se distribuye hacia la mayor parte de los tejidos, y cruza con mucha facilidad la barrera hematoencefálica y la placenta; su concentración en la leche materna puede sobrepasar la del plasma.

Hasta un 40% de la metoclopramida se excreta sin cambios por la orina, y el resto se elimina en ésta y en la bilis después de su conjugación con sulfato o ácido glucurónico. La vida media del fármaco es de 4 a 6 hs. pero puede ser hasta de 24 en los pacientes con trastornos en la función renal.

Efectos adversos

- Parkinsonismo, por bloqueo D2 central.
- Diarrea por aumento de la motilidad del tubo digestivo.
- Hiperprolactinemia, con disminución de la libido, galactorrea y amenorrea, por bloqueo de receptores D2 inhibitorios de la secreción de prolactina en hipotálamo.

Aplicaciones terapéuticas

Las dosis medias de metoclopramida (10 a 15 mg) tomadas antes de ingerir alimentos y a la hora de acostarse, resultan útiles para la gastroparesia diabética y el reflujo gastroesofágico. La administración de este fármaco resulta muy beneficiosa para prevenir las náuseas y vómitos de patologías que se acompañen de ellos, entre otros la gestación. Aunque no se han detectado en estudios en animales efectos importantes en el desarrollo fetal, no se han realizado estudios bien controlados en embarazadas, por lo tanto el fármaco debe administrarse durante el embarazo sólo cuando los beneficios esperados superen a los peligros potenciales no identificados para el feto.

Es una droga bien tolerada en dosis endovenosas altas, se usa con amplitud para controlar la émesis durante los tratamientos quimioterápicos, sobre todo cuando se utilizan agentes demasiado emetógenos como cisplatino o ciclofosfamida. También para este fin se pueden utilizar combinaciones eficaces, como por ejemplo adherir un corticoide, o una benzodiazepina, o un agente antimuscarínico.

Sistema Respiratorio

Drogas para el asma

Definición de Asma: es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas en la cual muchas células juegan un rol, principalmente el mastocito, eosinófilos y linfocitos T, en individuos susceptibles. Esta enfermedad se puede asociar a un fenómeno llamado hiperreactividad bronquial, caracterizado por broncoconstricción frente a diversos estímulos inocuos en otras personas, dando una obstrucción al flujo aéreo, reversible de manera espontánea o con el uso de medicación, y que se expresa clínicamente como crisis o episodios de tos, disnea, sibilancias y opresión torácica.

Esta enfermedad es más frecuente en niños, llegando hasta un 15% de los mismos, mientras que en los adultos lo es en un 7%, por lo cual se cree que con el crecimiento puede curarse, ya que maduraría el sistema inmune. Tiene un importante componente genético: si un solo padre tiene un componente alérgico, las posibilidades de que el hijo sea alérgico son de un 30%, mientras que si ambos padres son alérgicos las posibilidades suben hasta un 70%.

Esta enfermedad se pone de manifiesto de dos maneras, una es la *crisis asmática*, la forma más frecuente, la cual produce episodios de disnea, tos, sibilancias, pudiendo llevar hasta la muerte del paciente dependiendo de la gravedad de la misma. La otra es el *asma crónica*, que es una de las EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) en la que hay síntomas todos los días, disminuyendo la capacidad

física al ejercicio y la calidad de vida del paciente, comprobable durante una espirometría.

Clasificación del asma

- *Intermitente:* es aquel que tiene menos de un episodio por mes (3-4 crisis por año), no tiene generalmente asma nocturna y la capacidad respiratoria es normal fuera de la crisis constatada por la espirometría.
- *Persistente leve:* tiene más de una crisis por mes pero menos de una por semana, puede tener asma nocturna una o dos veces por mes. La espirometría está por arriba del 80% teórico.
- *Persistente moderado:* tiene síntomas todas las semanas (más de una por semana pero no todos los días). Tiene asma nocturna una vez por semana. La capacidad respiratoria esta entre el 60-80% del valor teórico.
- *Persistente severo:* síntomas todos los días, y asma nocturna más de 2 veces por semana. La espirometría es <60% del valor teórico.

Tratamiento

A las drogas utilizadas para el tratamiento del asma se las puede dividir en dos grupos:

- **Rescatadoras:** utilizadas para disminuir los síntomas de manera rápida durante las crisis. Dentro de este grupo encontramos a los β_2 agonistas como el salbutamol y albuterol, las metilxantinas

Tipo de Asma	Tratamiento	Drogas utilizadas
Asma intermitente	se lo trata con rescatadores	son drogas para tratar los síntomas β_2 agonistas, teofilina de corta duración
Asma persistente moderado o leve	tratados con controladores y rescatadores durante las crisis	corticoides inhalados más agonistas β_2 de larga duración, Cromoglicato de sodio, etc.
Asma persistente severo	tratados con controladores y rescatadores durante las crisis	se le agregan los corticoides orales

Tabla 1: Tipos de Asma y su tratamiento

de corta duración como la teofilina, anticolinérgicos como el metil bromuro de Ipratropio, los corticoides de corta duración como la hidrocortisona y la adrenalina, entre otras.

- **Controladoras:** estas drogas sirven para disminuir el número y la intensidad de las crisis y para mejorar los síntomas en los períodos intercrisis. Entre ellas tenemos los corticoides en aerosol como la fluticasona, budesonide y beclometasona o por vía oral como la prednisona, los agonistas β_2 de acción prolongada como el salmeterol, terbutalina y fenoterol, el Cromoglicato de Sodio, antagonistas de los leucotrienos como el Zafirlukast, etc.

Los fármacos que actúan sobre un solo mediador no son útiles, ya que intervienen muchos mediadores (por eso no sirven los antihistamínicos solos). Los fármacos que combaten no solo la broncoconstricción sino también la inflamación son más útiles. Esta nueva concepción del asma como enfermedad inflamatoria ha reducido la mortalidad al proveer un mejor tratamiento.

Inhalador de dosis medidas o Aerosol

Con este dispositivo se puede lograr:

- alta concentración local (pulmonar) del fármaco
- poca difusión sistémica (los β_2 y corticoides son peligrosos, si difunden al nivel sistémico)

Estos dos enunciados nos sirven para disminuir los efectos adversos al nivel sistémico y mayor eficacia de las drogas. (Figura 1)

Factores que determinan el depósito eficaz del fármaco en el árbol bronquial

1. Tamaño de las partículas (>10 μ m se depositan en boca y faringe produciendo, por ejemplo, candidiasis con corticoides; entre 1-5 μ m se depositan en bronquios y vías aéreas finas (esto se logra con el espaciador); <0,5 μ m entran en el alvéolo y luego son espiradas.

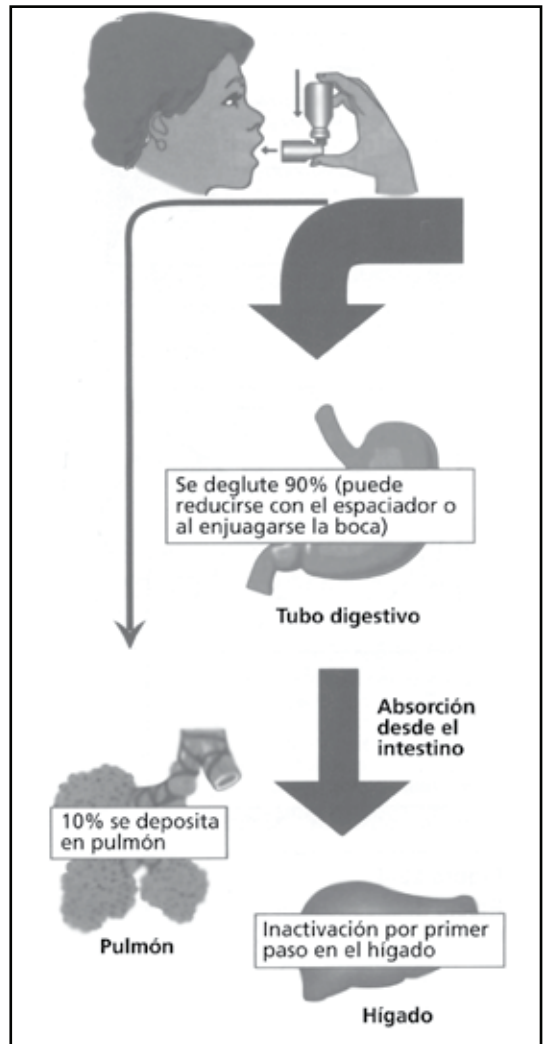


Figura 1: Inhalador de dosis medidas

2. FR (función respiratoria), las personas con graves alteraciones respiratorias no son aptas para esta vía de administración (por ejemplo, pacientes en insuficiencia respiratoria aguda).

Inhalador de dosis medidas	Nebulizador	Polvo seco
baratos	son útiles para las exacerbaciones	necesitan un alto flujo de aire para suspender en forma adecuada al polvo
portátiles	no necesitan coordinación mano respiración	puede ser irritante aumentando la broncoconstricción
no se lo puede usar en crisis graves	al usar mascarillas, sirve en niños y ancianos (no cooperadores)	
	Se lo puede utilizar junto con O ₂	

Tabla 2: Comparación entre los diferentes dispositivos para el tratamiento del asma

3. Apnea por 10 segundos luego de la inspiración (mayor tiempo para impactar sobre los receptores).

Normalmente sólo el 10% de la droga se deposita en los pulmones, el resto se deglute.

Para minimizar los efectos adversos se debería usar fármacos de baja absorción intestinal, que se metabolicen extensamente en el hígado (alto metabolismo de 1º paso), y alto depósito pulmonar (esto se logra con el espaciador que aumenta la proporción inhalado/deglutido es muy útil en los niños).

Debe enseñarse el uso correcto del inhalador porque hasta el 50% de los enfermos lo usan mal alterando su efectividad.

Anatomía patológica de un bronquio de un asmático

- Broncoespasmo (hipertrofia muscular)
- Edema
- Hipersecreción
- Hipertrofia glandular

Incidencia 10%

Componentes del asma

- Inflamación de las vías aéreas (precede al asma)
- **hiperreactividad bronquial**

Etapas

1. Sensibilización
2. Acceso agudo (temprano o tardío)
3. Períodos intercrisis

Fase temprana

Alérgeno o estímulo no específico → activa al **mas-tocito** → que libera sustancias espasmógenas (histamina, PGD2 vasodilatadora) LTC₄, LTB₄ (quimiotaxis) → broncoespasmo.

Fase tardía

Infiltración por Th₂ que liberan citoquinas, macrófagos, PMN, y activación de células inflamatorias, los que producen liberación de LTC₄, LTD₄, PAF, ON y adenosina y proteína catiónica eosinofílica, y proteína básica mayor → lo que conlleva a un daño epitelial → permitiendo mayor contacto del alérgeno con las fibras C), todo esto favorece la hiperreactividad bronquial.

Broncodilatadores

Agonistas β-adrenérgicos

La inhalación de un agonista β-adrenérgico es la terapéutica preferida contra la broncoconstricción.

Son los únicos medicamentos que tienen eficacia inmediata en un acceso agudo y grave de asma. Sin embargo, el uso regular de estos fármacos no tiene la misma eficacia que los corticoides inhalados para prevenir las exacerbaciones, e incluso producen tolerancia a su efecto.

Se los utiliza de manera profiláctica para el asma inducido por ejercicio.

La inhalación de agonistas β₂ selectivos produce broncodilatación excelente sin efectos cardíacos o sistémicos importantes de otro tipo. A medida que la dosis es cada vez mayor, se va perdiendo la selectividad de estas drogas.

Tenemos dentro de este grupo los de *acción corta* como el **salbutamol** y el **albuterol**, y los de *acción prolongada* como el **salmeterol** y el **formoterol**. Éstos últimos tienen un comienzo de acción más prolongado, por lo que no se los utiliza para las crisis, aunque sirven para mantener un tono broncodilatador continuo, y al combinarlo con un corticoide inhalado, mejora el control de la enfermedad y disminuye la intensidad de las crisis y sus síntomas.

También se puede utilizar β-adrenérgicos vía oral, como la **terbutalina**, habiendo mayor probabilidad de efectos adversos como temblores, calambre, taquiarritmias, palpitaciones, y alteraciones metabólicas. Se los utiliza en niños menores de 5 años que no pueden usar los inhaladores, aunque se prefiere el uso de nebulizador, y en casos de asma grave.

Efectos adversos

El más común es el temblor. Pueden producir también taquicardia, palpitaciones y arritmias por estimulación β₁.

Corticoides inhalados

En este grupo encontramos:

- **Fluticasona**
- **Budesonide**
- **Beclometasona**

Se usan en asma persistente, están indicados en aquellos que usan β₂ más de 4 veces por semana; tienen una semana de latencia, disminuyen la hiperreactividad y mejoran el control de la enfermedad (disminuyen la cantidad e intensidad de las crisis).

(La **Fluticasona** es importante ya que al tener baja biodisponibilidad oral todo lo deglutido es metabolizado por 1º paso disminuyendo los efectos adversos sistémicos.)

Dosis: desde 300 a 2000 ug/día (a más de 1500 ug/día no se logra mayor efecto y aumentan los efectos adversos [el eje se suprime a partir de los 1200 ug/día]).

Efectos adversos

- Disfonía, por edema de las cuerdas vocales.
- Candidiasis oral: por disminuir la inmunidad al nivel de las vías aéreas superiores (disminuye con el empleo de espaciador y realizando buches y gárgaras con agua luego de utilizarlos).
- Supresión del eje hipotálamo hipofisario suprarrenal → no existe riesgo importante mientras no se supere la dosis de budesonide o beclometasona a más de 1500 ug/día en adultos o 400 ug/día en niños.
- Resorción ósea: aparecen incluso con dosis de 500 ug/día (importante en la mujer en relación con la osteoporosis)
- Retardo en el crecimiento en niños.
- Otros efectos adversos iguales a los de los corticoides sistémicos cuando las dosis son muy altas afectando a todo el organismo.

Corticoides sistémicos

Se los usa en exacerbaciones graves (hidrocortisona vía endovenosa) y en asma crónica grave por vía oral. Durante las crisis agudas graves se puede dar hidrocortisona vía endovenosa a una dosis de 400 mg. Luego de una crisis en la que se utilizó hidrocortisona EV se dan de 0,5-1 mg/kg/día de prednisona en niños y alrededor de 40 mg de prednisona en adultos por 5 a 10 días, evitando casi la supresión del eje, que se produciría si lo dejamos por dos semanas, no pudiendo retirarlo de golpe porque produciríamos una insuficiencia suprarrenal aguda (ver corticoides orales).

Efectos adversos

Osteoporosis, miopatía proximal, alteraciones GI, glaucoma, cataratas subcapsulares, psicosis, suicidio, HTA, estado preDBT, hábito cushingode, etc.

Bromuro de Ipratropio

Es un anticolinérgico de amonio cuaternario. Su efecto sería inhibir la broncoconstricción mediada por el parasimpático. Posee gran variabilidad de respuesta (por diferencias en el tono vagal).

Se combina con β_2 para el tratamiento de las crisis (es mejor que dar uno u otro por separado) así como también en el tratamiento crónico.

Mecanismo de acción

Bloqueo de receptores M3 y M2.

No altera la función mucociliar como los otros anticolinérgicos.

Se lo administra por nebulizador en gotas.

Zafirlukast

Es un antagonista de los receptores LTD₄, potencia la acción de los β_2 (tiene un tercio del efecto broncodilatador de los β_2).

Se los usa para asma leve, para asma del ejercicio (de modo profiláctico), para asma por aspirina (donde aumenta la producción de LTD).

Metilxantinas

Es un grupo de fármacos utilizado para el tratamiento del asma resistente al tratamiento con β -agonistas. Estos compuestos se encuentran en sustancias consumidas de manera habitual como el mate, las bebidas colas, el café, etc.

Mecanismo de acción

No está del todo dilucidado. Inhiben la fosfodiesterasa (FDE), lo que se traduce como un aumento del AMPc intracelular, especialmente en corazón y vasos sanguíneos, produciendo un efecto similar al que producen los β -agonistas. Son bloqueadores del receptor de adenosina, principalmente en SNC. Éste interactúa con una proteína Gi (inhibitoria), por lo que su bloqueo da como resultado una estimulación del mismo, y otros mecanismos menos comprendidos.

Prototipos

- **Teofilina**
- **Aminofilina**
- **Cafeína**

En plasma la aminofilina se transforma liberando 85% de teofilina.

Efectos farmacológicos

- *Relajan músculos lisos:* bronquial, para el tratamiento del asma; intestinal; vascular (causa hipotensión por disminución de la resistencia periférica) y uterino.
- *Estimulación cardíaca:* aumentan la frecuencia cardíaca e inotropismo positivo.
- *Estimulación del SNC:* disminuyen la fatiga y la somnolencia, aumentan el estado de alerta, disminuyen la coordinación fina y la precisión aritmética. A diferencia de las anfetaminas no generan conductas estereotipadas o cuadros psicóticos, ni siquiera a dosis muy altas. Son estimulantes del centro de la respiración. A dosis más altas causan agitación y nerviosismo, insomnio, palpitaciones, vómitos, convulsiones (refractarias al tratamiento), coma y muerte.

- *Mejoran la contractilidad del músculo esquelético y disminuyen la fatiga.*
- *Favorecen el flujo sanguíneo renal y la diuresis.*

Cinética

Se las puede administrar por vía oral en preparados de liberación rápida o de liberación sostenida (existe mucha variabilidad en la velocidad de absorción) o por vía endovenosa lenta. Su volumen de distribución es de 0,6 l/kg, y se unen a proteínas plasmáticas en un 60%. Poseen una vida media en el adulto de unas 8 horas. Se metabolizan por el sistema microsomal, el cual es inducible por el cigarrillo o el café y otros inductores enzimáticos, como rifampicina, fenitoína, barbitúricos. A concentraciones plasmáticas terapéuticas poseen una cinética lineal, mientras que durante las intoxicaciones la cinética es no lineal. Son drogas de muy difícil manejo, ya que su índice terapéutico es muy estrecho (10-20 ug/ml).

Intoxicación

Produce efectos en SNC como agitación y nerviosismo, insomnio, vómitos, delirio, convulsiones (refractarias al tratamiento), paro respiratorio, coma y muerte. En corazón produce taquicardia, arritmias ventriculares graves, palpitaciones, etc.

Tolerancia-dependencia

Con el uso continuado se genera tolerancia (se necesitan mayores dosis para producir los mismos efectos) y dependencia (si se suspende el fármaco aparecen síntomas inversos a los efectos adversos –broncoconstricción, somnolencia, etc.–).

Aplicaciones terapéuticas

Para el tratamiento del asma y pacientes con EPOC.

Apnea recurrente en prematuros, ya que estimula el centro respiratorio.

Como estimulante del SNC, sobre todo en la población general (café, mate, etc.).

Asma y embarazo

El tratamiento no varía ya que los riesgos de las crisis asmáticas en un paciente sin tratamiento tanto sobre la madre como en el feto (anoxia fetal) son más

graves que los insignificantes efectos adversos de las drogas sobre el feto.

Se utiliza principalmente el Cromoglicato de Sodio más los glucocorticoides en período intercrisis, ya que su biodisponibilidad es muy baja, sumándole agonistas β_2 adrenérgicos durante las crisis.

Asma Bronquial

El asma se define como una obstrucción de la vía aérea reversible y recurrente. La crisis asmática cursa con sibilancias, tos y dificultad para expulsar el aire; la resistencia de las vías aéreas está aumentada (aumento del VEF₁). Las crisis graves son potencialmente mortales.

Presenta dos rasgos característicos:

1. Cambios inflamatorios subyacentes en las vías aéreas.
2. Hiperreactividad bronquial subyacente, es decir, una sensibilidad anómala a los estímulos.

El desarrollo de asma alérgica incluye la exposición de personas genéticamente sensibles a alérgenos; éstos producen la activación de linfocitos Th₂ que, a su vez, generan citoquinas que promueven:

- La diferenciación y activación de eosinófilos.
- La producción y liberación de IgE.
- La expresión de receptores de IgE en los mastocitos y eosinófilos.

En muchos pacientes las crisis asmática consta de dos fases:

1. Una fase inmediata tras la exposición al agente causal que consiste, principalmente, en broncoespasmo.
2. Una fase tardía que consiste en un tipo especial de inflamación con vasodilatación, edema, secreción de moco y broncoespasmo provocados por los mediadores inflamatorios liberados por los eosinófilos y otras células; la lesión del epitelio bronquial es causada por proteínas liberadas por eosinófilos. Las células Th₂ liberadoras de citocinas activadas desempeñan un papel importante.

Mediadores importantes:

- Histamina (probablemente sólo en la primera fase).
- LTC₄, LTD₄ (y posiblemente Pgd₂, neuropéptidos y Oxido Nítrico) en ambas fases.

En el asma grave aguda la obstrucción de la vía aérea puede ser mortal.

Los fármacos antiasmáticos pueden ser:

- Broncodilatadores.
- Antiinflamatorios.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

AINES (antiinflamatorios no esteroideos)

Este grupo de drogas es muy utilizado por la población en general, ya que la mayoría de ellas son de venta libre, y su costo relativamente bajo. Además, poseen gran efectividad, pero son subestimadas desde el punto de vista de sus efectos adversos, ya que pueden llegar a ser letales en ciertas personas.

Todas poseen básicamente los mismos efectos terapéuticos, ya que son antiinflamatorias, anti-piréticas y analgésicas, variando su potencia entre ellas.

Son todas ácidos orgánicos y se las puede dividir en:

- Inhibidores irreversibles de la COX: **Aspirina**

- Inhibidores reversibles de la COX: derivados del ácido propiónico: **ibuprofeno, naproxeno**; derivados del ácido indolacético: **indometacina**, derivados del ácido fenacético: **diclofenac**, etc.

Mecanismo de acción

Para entender cómo actúan estas drogas y sus efectos adversos debemos comprender el funcionamiento de las COX (ciclooxigenasa) y el rol de las prostaglandinas en el organismo.

COX

Es una enzima la cual está encargada de sintetizar a las prostaglandinas y tromboxanos. Existen dos iso-

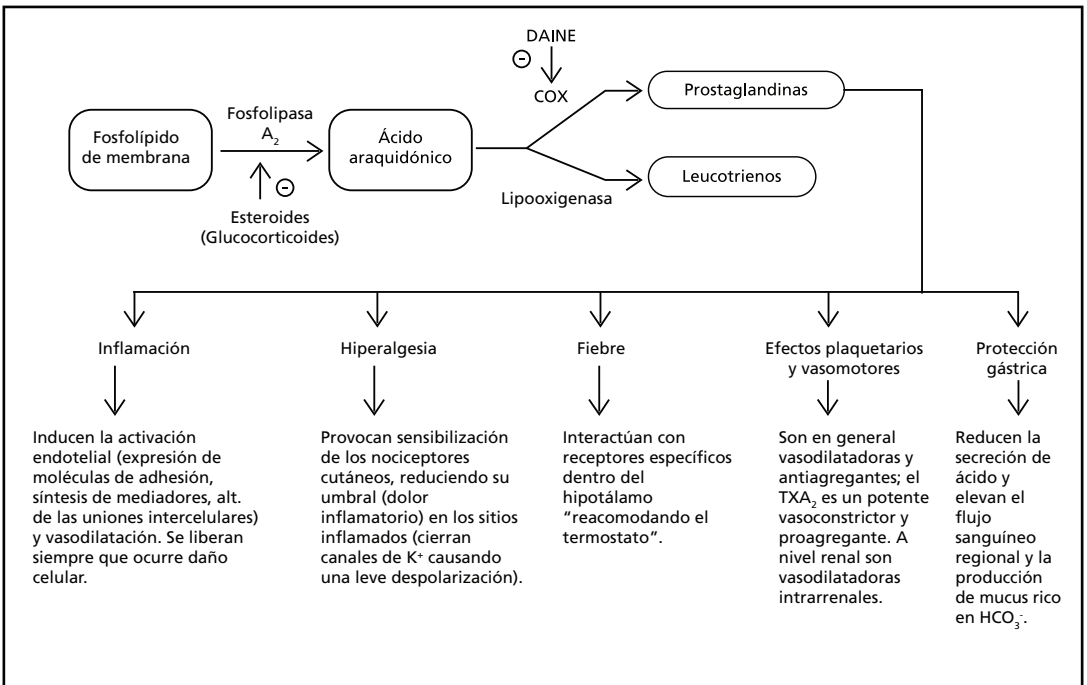


Figura 1: Síntesis de Prostaglandinas y sus efectos

formas de ciclooxigenasas (COX): la COX-1 o **constitutiva**, que se encuentra en todos los tejidos y cuya inhibición se relaciona más que nada con los efectos adversos de los AINES, y la COX-2 o **inducible** en el sitio de inflamación, que al inhibirse produce los efectos terapéuticos de los AINES (antipiresis, antiinflamación y analgesia).

Prostaglandinas

Las prostaglandinas median diferentes efectos como:

- **Inflamación:** inducen la activación endotelial (expresión de moléculas de adhesión, síntesis de mediadores, alteración de las uniones celulares, etc.) y producen vasodilatación. Se liberan siempre que hay daño celular.
- **Hiperalgnesia:** provocan sensibilización de los nociceptores cutáneos, reduciendo su umbral en los sitios inflamados (dolor inflamatorio). Esto se produce al cerrar canales de K, causando una leve despolarización.
- **Fiebre:** interactúan con receptores específicos ubicados en el hipotálamo, lo que lleva a *reacomodar el termostato* hacia una temperatura superior.
- **Protección gástrica:** reducen la secreción ácida, elevan el flujo sanguíneo regional y la producción de mucus y bicarbonato.
- **Efectos plaquetarios y vasomotores:** son vasodilatadoras y antiagregantes plaquetarios; el TXA₂ es un potente vasoconstrictor y proagregante, también sintetizado por esta vía.

Los AINES producen una inhibición de la COX, lo que reduce las concentraciones de prostaglandinas en el organismo. El prototipo de este grupo es la aspirina. Ésta es la droga más estudiada y la más antigua, pero debido a la síntesis de nuevos compuestos se la ha relegado para utilizar los más nuevos.

La aspirina acetila a las dos isoformas de la COX logrando una inhibición irreversible. Así, la duración de los efectos del fármaco depende no de la Cp del mismo, sino de la velocidad de resíntesis de dicha enzima en los distintos tejidos.

Las plaquetas son altamente sensibles a esta inhibición ya que no tienen capacidad de síntesis proteica (carecen de núcleo), y por lo tanto quedan completamente desprovistas de la enzima durante el resto de su vida en plasma (alrededor de 8 a 11 días).

El resto de los AINE inhibe a la enzima de manera competitiva, ocupando reversiblemente el sitio que le corresponde al ácido araquidónico.

Efectos terapéuticos comunes

- Reducción de la respuesta inflamatoria tisular. En pacientes con artritis reumatoidea u otra en-

fermedad degenerativa inflamatoria autoinmune, brindan alivio sintomático del dolor y la inflamación, pero no detienen la lesión progresiva de los tejidos. (Debe tenerse en cuenta que la inflamación es una respuesta del organismo a una agresión –traumatismo, agentes químicos o físicos, infecciones, etc.–, por lo que inhibirla solo logra reducir las manifestaciones del proceso patológico de base *disimulándolo*, y no curándolo).

- Analgesia por lo general leve, aunque especialmente eficaz para el tratamiento del dolor intraoperatorio que proviene de la inflamación y del dolor postoperatorio. No producen efecto analgésico potente, ni se ve modificado el componente afectivo del dolor como sí lo hacen los opioides (aunque éstos últimos producen mayor cantidad de efectos adversos como depresión respiratoria y dependencia física). Tampoco actúan sobre el dolor proveniente de vísceras huecas.
- Disminución de la fiebre (recordar que ésta aparece cuando ciertas citocinas como la IL-1, IL-6 y FNT α son liberadas al torrente sanguíneo para alcanzar el hipotálamo e inducir allí la síntesis de PG, responsables del corrimiento del termostato).
- Alivio de la dismenorrea primaria, causada por la liberación de PG desde el endometrio durante la menstruación.
- Inhibición de la agregación plaquetaria al impedir la síntesis de TXA₂, un potente vasoconstrictor y proagregante plaquetario liberado por las plaquetas durante el proceso hemostático (tapón rojo). Esto se puede lograr con dosis de aspirina menores que las antiinflamatorias, por lo cual es ampliamente utilizado en pacientes con cardiopatía isquémica (evitan la formación de trombos coronarios).
- Oclusión del conducto arterioso en neonatos, en los que éste permanece abierto (por hipoxia, sufrimiento fetal o prematuridad, que elevan la prostaglandina E₂ local impidiendo su cierre).

Efectos adversos comunes

(no causados por el paracetamol)

- Gastritis erosiva/úlceras pépticas, que ocurre por dos mecanismos diferentes: 1. por irritación local, que permite una retrodifusión de protones hacia la mucosa agrediéndola, 2. durante la administración parenteral, ya que produce la inhibición de la COX-1 constitutiva de la mucosa gástrica, encargada de sintetizar PGE₂ citoprotectora, reducir la secreción ácida, aumentar el flujo sanguíneo regional, el transporte de bicarbonato y la secreción de moco. Este efecto adverso es el más temido, y debe ser indagado por todo buen pro-

fesional, buscando algún antecedente de úlcera o gastritis crónica o síntomas en tratamientos previos, así como también advertir sus síntomas para aquellos que las reciban por primera vez, sobre todo en personas ancianas. Las complicaciones de la úlcera pueden ser fatales. Se puede disminuir este efecto adverso mediante la administración concomitante de ranitidina, o mejor aún de omeprazol u otro inhibidor de bomba.

- Prolongación del tiempo de sangría por el efecto antiagregante plaquetario. Puede causar hemorragia grave en los sujetos sanos con trastornos de la coagulación, como hemofilia, cirrosis, déficit de vitamina K, que dependen mucho de la hemostasia primaria.
- Prolongación de trabajo de parto, por disminución de la motilidad uterina (efecto tocolítico), se lo puede utilizar para evitar el parto a pretérmino.
- Alteraciones durante la gestación (contraindicados en el embarazo).
- Nefritis intersticial y necrosis papilar por abuso crónico.
- Insuficiencia renal aguda prerrenal. Se observa en pacientes que dependen de las PG vasodilatadoras locales para mantener el VFG, por hipoperfusión de ese órgano, como ocurre en la ICC, Sme. nefrótico o hipovolemia verdadera. Por este mecanismo genera además HTA o disminución de los efectos de los hipotensores.
- Sme. similar a la hipersensibilidad tipo I, produciendo rinitis vasomotora, edema angioneurótico, urticaria, asma, laringoespasma, hipotensión y shock. Esta reacción se debería al parecer por desviación del ácido araquidónico no metabolizado por la COX, para la síntesis de leucotrienos. (La hipersensibilidad a la aspirina contraindica el uso de cualquier AINE en ese paciente por la posibilidad de reacción cruzada, con excepción del paracetamol.)

Recomendaciones

En niños menores de 15 años no se debe dar aspirina durante el curso de enfermedades virales como influenza o varicela, ya que pueden precipitar un Sme. de Reye. Para tratar fiebre superior a 39 °C se debe administrar dipirona, preferentemente por vía parenteral; este medicamento es el más eficaz para disminuir la temperatura; el paracetamol es también muy útil para bajar la fiebre. Un fármaco muy utilizado en pediatría es el ibuprofeno en jarabe, que posee muy buenos efectos antiinflamatorios para paliar los síntomas de una virosis, pero varía mucho su potencia antipirética por lo que se lo suele combinar con paracetamol para controlarla.

Las embarazadas no deberían recibir AINES por sus efectos teratogénicos a altas dosis. Además, si es que se administran, deben suspenderse al acercarse el parto, para evitar producir prolongación del trabajo, hemorragia grave del post-parto (al impedir la formación adecuada del globo de seguridad de Pinard). El AINE de elección durante el embarazo es el paracetamol.

La mayoría de los AINES se unen fuertemente a proteínas plasmáticas por lo que pueden desplazar a drogas como hipoglucemiantes orales, carbamazepina y warfarina (ésta última sería más grave ya que los AINES alteran además la función de agregación plaquetaria).

Salicilatos

Constituyen el grupo de analgésicos-antipiréticos más usados, dada su eficacia, inocuidad y bajo costo. Sin embargo, estas drogas suelen ser subestimadas, ya que a veces pueden generar problemas graves como úlcera gástrica, Sme. de Reye, intoxicación aguda mortal (principalmente en niños), necrosis papilar, etc. Dentro de este grupo el más utilizado es la **aspirina**.

Mecanismo de acción

Produce una inhibición irreversible de la COX no selectiva, lo cual genera una disminución de la síntesis de PG, con lo que ello acarrea. Por ello, la duración de su efecto esta determinado por la síntesis de nueva enzima.

Cinética

Absorción: se absorben rápidamente y en forma adecuada tras su administración oral. También pueden darse por vía rectal, aunque de esta manera la absorción es incompleta e irregular (no se la utiliza). Otra manera de utilizarlos es por vía tópica, en forma de pomadas para el tratamiento de hiperqueratosis (callos, verrugas, etc.).

Distribución: se distribuyen ampliamente por todos los tejidos y líquidos corporales, incluido LCR. También atraviesan fácilmente la barrera placentaria y se los encuentra en la leche materna. Se unen ampliamente a proteínas plasmáticas con gran afinidad, desplazando otros compuestos como wafarina, sulfonilureas, penicilina y tiroxina. Posee el volumen de distribución del LEC (0,2 L/kg).

Eliminación: a dosis terapéuticas se realiza por metabolismo hepático, siguiendo una cinética de primer orden, teniendo una vida media de una 3 h. A dosis mayores, se saturan estos mecanismos de metabolismo hepático y se comienza a eliminar a través de

una cinética de orden cero, con una vida media de 15 h, eliminándose principalmente por el sistema de eliminación de ácidos del riñón.

Efectos farmacológicos

- Analgesia. Principalmente eficaz para tratar el dolor leve a moderado, de origen inflamatorio, nacido en estructuras intratratmentarias, y no el de vísceras huecas, especialmente cefaleas, migraña y artralgia.
- Antipirexia. Al nivel de hipotálamo disminuyen la síntesis de PG lo que lleva a impedir la reacomodación del termostato. A dosis tóxicas causan hipertermia, por desacoplamiento de la fosforilación oxidativa (lo que lleva a que, en vez de sintetizar ATP, se disipe toda la energía en calor).
- Antiinflamación, la realiza a dosis mayores que para los efectos previamente descriptos.
- Sobre el sistema respiratorio, a dosis terapéuticas generan aumento de la ventilación alveolar, ya que se incrementa la producción de CO_2 por el desacople de la fosforilación oxidativa. A dosis mayores, por estimulación del centro respiratorio ubicado en el bulbo raquídeo, se produce hiperventilación con alcalosis respiratoria. Ya a concentraciones tóxicas, se produce una inhibición del centro respiratorio con acidosis respiratoria y muerte.
- En el aparato gastrointestinal, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas causa disminución de los factores protectores y aumento de los agresores lo que lleva a la formación de úlcera péptica, gastritis, y sangrado (pueden perderse hasta 8 ml de sangre en las heces por día, llevando a una anemia crónica), malestar, pirosis, dispepsia, etc.
- Sobre la sangre produce inactivación plaquetaria irreversible, que alarga el tiempo de sangría, ya que inactiva la síntesis de TXA_2 que es proagregante. Esto se logra con dosis bajas de aspirinas (entre 160 y 325 mg), lo cual es muy útil para evitar enfermedades tromboembólicas, como la angina inestable y el infarto agudo de miocardio. Se debe suspender el uso de aspirinas por lo menos una semana antes de una cirugía programada para evitar sangrados por el procedimiento.
- Hepatotoxicidad dosis dependiente, la cual no da síntomas, solo eleva las transaminasas. Hay otra forma de daño hepático, que se acompaña de encefalopatía grave y generalmente mortal, llamada Sme. de Reye. Ocurre en niños con influenza o varicela tratados con aspirina. Al parecer estaría dado por la toxicidad mitocondrial sinérgica entre el virus y la droga, en sujetos genéticamente predispuestos. Por lo que debe evitarse la prescripción de aspirina en menores de 16 años.

- IRA prerrenal en pacientes con ICC, Sme. nefrótico, hipovolemia, etc., en los que el VFG está determinado por las PG intrarrenales. En sujetos normales pueden causar retención de sal y agua, aumento del volumen plasmático y resistencia al tratamiento antihipertensivo.
- Nefritis intersticial y papilitis necrotizante en pacientes generalmente ancianos, que consumen de manera crónica mezclas analgésicas.

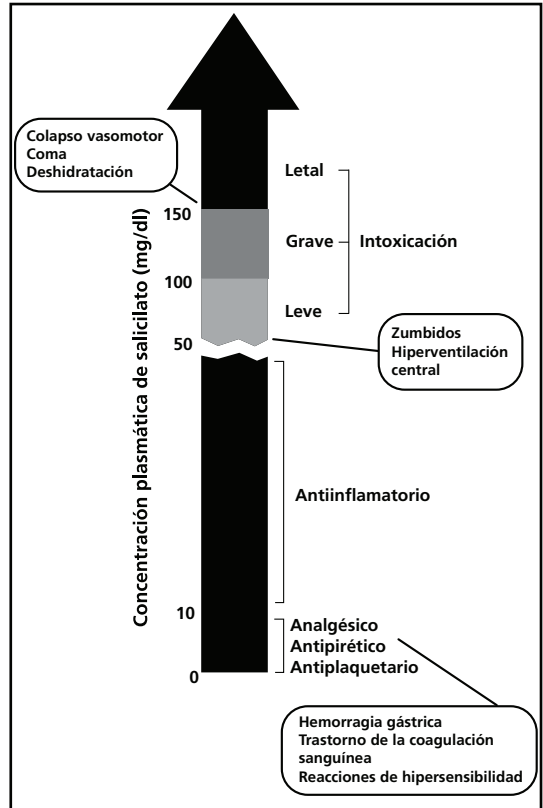


Figura 2: Intoxicación AAS

Intoxicación

- Aguda: cursa con alteraciones neurológicas excitatorias intensas (psicosis y convulsiones), seguidas de depresión del SNC, coma y paro respiratorio; hay alteraciones del oído interno con tinitus, hipoacusia y mareos, hipertermia (por el desacople de la fosforilación oxidativa –ver antes–), deshidratación, producida por la hipertermia, los vómitos e hiperventilación. La ingestión de apenas 10 g de aspirina por los niños puede ser mortal (Dosis letal 50: 10-30 g). Tratamiento: Carbón activado para disminuir la absorción. Alcalinización de la orina para aumentar su excreción mediante la administración IV de soluciones con bicarbonato. Maniobras físicas para

reducir la temperatura corporal (como baños tibios, fricción cutánea con alcohol, etc.). Apoyo respiratorio y cardiovascular. Hemodiálisis en casos muy graves.

- Crónica: se llama salicilismo. Este cuadro presenta alteraciones neurológicas leves como confusión, letargia y somnolencia, tinnitus, hipoacusia y mareos, hipertermia, sed, sudoración, náuseas, hiperventilación y alcalosis respiratoria.

Derivados del ácido Fenacético

El exponente de este grupo es el **diclofenac**. Esta droga es un inhibidor de la COX sustancialmente más potente que el resto de los AINES. Junto con la aspirina y el ibuprofeno, es uno de los más utilizados, principalmente para tratamiento de dolores musculares y articulares producidos por lesiones agudas como deportivas, esguinces, fracturas, etc.

Cinética

Pese a que se absorbe bien por vía oral, posee una biodisponibilidad del 50% ya que sufre un extenso metabolismo de primer paso. También se lo administra por vía intramuscular y por vía endovenosa diluido. Se liga con gran avidez a proteínas plasmáticas, y se acumula en líquido sinovial; esta característica explica la mayor duración de sus efectos con respecto a su tiempo medio plasmático, que es de apenas 2 h. Se metaboliza en hígado a través del CYP 450 y sus metabolitos se eliminan por orina y bilis.

Efectos adversos

Aparecen en el 20% de los sujetos tratados y obligan al 2% a abandonar el fármaco.

- Gastrointestinales: gastritis aguda, úlcera gástrica, hemorragias, dispepsia. Éstos son los más comunes y siempre deben ser advertidos al paciente.
- Hepáticos: se produce elevación de las aminotransferasas, generalmente reversible, que rara vez se acompaña de síntomas o hepatitis franca. Durante las 8 primeras semanas de tratamiento se debe estudiar al paciente con hepatogramas.
- Más raramente se pueden ver reacciones de hipersensibilidad (tipo urticaria, etc.) y neumo-patías.

Aplicaciones terapéuticas

- Esguinces, fracturas y otras lesiones musculoesqueléticas.
- Tratamiento del cólico renal.
- Dolor postoperatorio.

- Tratamiento a largo plazo de enfermedades inflamatorias musculoesqueléticas como artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, tendinitis, miositis, etc.

Derivados del ácido Propiónico

Este grupo de AINES es muy utilizado, ya que además de ser muy efectivos poseen muy buena tolerancia gastrointestinal. Como desventaja, son caros en comparación con otros. Son muy eficaces para tratar procesos inflamatorios, fiebre y dolores musculoesqueléticos. Se los puede utilizar para tratar enfermedades reumatológicas, en las que alivian el dolor, la inflamación, la rigidez y el vigor corporal, pero principalmente se los usa para tratar la dismenorrea primaria, las virosis respiratorias y dolores producto de lesiones musculotendinosas.

Las distintas drogas de este grupo difieren principalmente en su potencia (el naproxeno es 20 veces más potente que la aspirina y posee un tiempo medio mayor –de 14 hs.– mientras que el ibuprofeno es equipotente). Su principal ventaja es que son mejor tolerados que otros AINES.

Ibuprofeno

Es el primer antiinflamatorio derivado del ácido propiónico que fue utilizado. Se administra por vía oral, donde se absorbe muy bien. La inyección intramuscular es muy dolorosa. Se distribuye ampliamente acumulándose en líquido sinovial. Se une a proteínas plasmáticas en el 99%, aunque en general no desplaza a otros compuestos ya que su afinidad es baja. Se elimina por orina, con un tiempo medio de 2 hs., en forma de metabolitos generados en hígado.

Efectos adversos

Obligan a discontinuar el tratamiento a largo plazo a un 15% de pacientes.

- Trastornos gastrointestinales, como dolor, náuseas, vómitos, gastritis y úlcera, entre otros. Son los más comunes.
- Trastornos neurológicos, como cefalea, mareos, fatiga, etc.
- Trombocitopenia.
- Erupciones cutáneas.

Naproxeno

Este AINES es el más utilizado dentro de este grupo para tratar enfermedades reumatológicas, ya que posee una potencia 20 veces mayor y un tiempo medio

prolongado (se lo puede administrar una o dos veces al día).

Se absorbe bien por vía oral, se liga ampliamente a proteínas plasmáticas (99%), se metaboliza en hígado y se excreta por vía renal, con un tiempo medio de 14 hs.

Efectos adversos

Son similares a los que ocurren con ibuprofeno, e incluyen trastornos GI, alteraciones neurológicas, erupciones, trombocitopenia, etc.

Derivados del ácido Indolacético

Como prototipo se encuentra la **Indometacina**. Se ha dejado de utilizar este AINE a pesar de su gran potencia, pues produce un gran número de efectos adversos, entre ellos en el SNC. Se lo utilizó anteriormente para el tratamiento de enfermedades reumáticas. Es más potente que la aspirina. Una característica que comparte con el naproxeno es la capacidad de anular la movilidad de los PMN (polimorfonucleares).

Cinética

Se absorbe bien por vía oral, se une extensamente a proteínas plasmáticas y tejidos, penetra de muy buena manera al líquido sinovial. Posee un tiempo medio de aproximadamente unas 3 h. y es metabolizado en hígado y eliminado por diversas vías, incluida la biliar, lo cual le permite recirculación enterohepática.

Efectos adversos

Se presentan en alrededor del 50% de los sujetos tratados y obligan a abandonar el tratamiento al 20% de los mismos. Este hecho reduce ampliamente la utilidad de este fármaco. Todos ellos disminuyen al tomarlo junto con leche.

- Gastrointestinales: anorexia, náuseas, dolor abdominal, úlcera péptica, hemorragia GI. Más raro puede ocurrir pancreatitis y hepatitis.
- Neurológicos: cefalea frontal intensa (es el efecto adverso más frecuente -25% de los casos-), mareos, vértigo, confusión, por lo cual no es recomendable para tratar pacientes que manejen maquinaria.
- Hematológicos: neutropenia y trombocitopenia, anemia ferropénica por la hemorragia gastrointestinal crónica y tendencia a las hemorragias por la inactivación plaquetaria.

Son raras las reacciones de hipersensibilidad, aunque pueden ocurrir. No es infrecuente la hipersensibilidad cruzada con otros AINES.

Interacciones

Con el probenecid aumenta su tiempo medio (ya que compite por el sistema de excreción de ácidos a nivel tubular renal). Reduce la natriuresis y así los efectos de la mayoría de los antiHTA. Potencia el efecto de los anticoagulantes.

Aplicaciones terapéuticas

Por la frecuencia y gravedad de sus efectos adversos que surgen con su uso prolongado, no se lo prescribe como analgésico o antipirético (excepto para tratar la fiebre en la enfermedad de Hodgkin).

Su principal indicación es para la artritis reumatoidea y sobre todo para la espondilitis anquilosante, en la que reduce la hipersensibilidad, el dolor, la tumefacción y en especial la rigidez matinal. Se administra en una sola toma a dosis altas en el momento de acostarse para reducir la incidencia de efectos adversos, dejando otros AINES para el uso diurno. Se lo puede utilizar como tocolítico para partos prematuros. También es usado para cerrar el conducto arterioso permeable en prematuros. Se lo emplea también para el tratamiento de la gota aguda, ya que además de analgésico inhibe la motilidad de los PMN.

Contraindicaciones

Embarazadas, enfermedades mentales, personas que operan maquinarias, alergia a otros AINES, úlcera péptica, etc.

Derivado de la pirazolona

Dipirona

Es un AINE de gran potencia para reducir la fiebre. Posee un efecto adverso letal, la aplasia medular, pero debido a que es muy baja su frecuencia (1 cada 1.000.000) sigue en el mercado.

Se la puede dar por vía oral, con buena absorción, y por vía intramuscular (muy dolorosa) o endovenosa.

Se la utiliza principalmente para bajar cifras muy altas de fiebre, muy importante en niños menores de 4 años los que están expuestos a sufrir convulsiones febriles. Se dice que se debe aplicar dipirona por vía parenteral a todo niño que presente fiebre superior a 39°C.

Derivados del para-aminofenol

Dentro de este grupo tenemos como prototipo al **paracetamol o acetaminofen**. Es un analgésico y antipirético de eficacia similar o un poco menor que la aspirina, usado generalmente en pacientes que no toleren o en los que esté contraindicado el uso de salicilatos. Es una droga con muy buena tolerancia gastrointestinal y se la puede definir como completamente inocua a dosis adecuadas, pero altamente mortal cuando se produce intoxicación aguda con dosis altas.

Sin embargo, es un antiinflamatorio muy pobre y no sirve para este propósito. Se desconoce el mecanismo responsable, pero el escaso poder antiinflamatorio quizás se deba a que sólo inhibe la COX en sitios con bajo contenido de peróxido (los que son muy abundantes en las zonas inflamadas). Otra hipótesis establece que actúan solamente inhibiendo la síntesis de PG en el SNC y ello explica la selectividad de su acción. No afectan la función leucocitaria ni alteran el tiempo de sangría. No poseen reacción cruzada con otros AINES por lo que se lo puede utilizar en pacientes alérgicos.

Cinética

Se absorbe rápida y completamente luego de su ingestión y se distribuye ampliamente. Se liga a proteínas plasmáticas en mucho menor grado que los salicilatos. Se conjuga en hígado con glucurónico y sulfatos de modo primordial, pero una pequeña fracción (que aumenta con la dosis) es tomada por la CYP 450 y transformada en **N-acetil-benzoquinonaimina**, metabolito altamente reactivo que es reducido por el sistema hepatocítico del glutatión. Una vez saturado este sistema, este metabolito interactúa con elementos nobles de la célula (membrana, proteínas, ADN) dañándolos y causando necrosis celular. Esto ocurre solo cuando la dosis es suficientemente grande. El tiempo medio es de 2 h. Los metabolitos conjugados se eliminan por orina.

Efectos adversos

Son bastante infrecuentes, por lo que se la considera una droga noble.

A dosis habituales, pueden aparecer reacciones menores como hipersensibilidad (poco frecuente), erupciones y fiebre. A dosis tóxicas puede aparecer una hepatotoxicidad mortal (DL50 10-25 g-dosis diaria habitual 2 g/d). También a estas dosis se ha observado necrosis tubular aguda.

Hepatotoxicidad: se produce en sujetos ancianos o con hepatopatías previas. Se manifiesta clínicamen-

te de forma leve e inespecífica los primeros días, con náuseas, vómito, anorexia y dolor abdominal. Recién a los 4 ó 5 días aparece ictericia y se instala la Insuficiencia hepática con aminotransferasas elevadísimas. Se produce una necrosis centrolobulillar (zona menos oxigenada). El tratamiento de esta intoxicación es primero realizar el lavado gástrico antes de las 4 horas de haber ingerido el fármaco (se está dejando de realizar, ya que se recupera una fracción despreciable), luego se utiliza un antídoto, la **N-acetil-cisteína** por vía oral diluida en agua al 5%. Este compuesto repone las reservas de glutatión. Se lo debe dar antes de haber transcurrido las 36 h de la ingestión y nunca en combinación con carbón activado, ya que éste reduce su absorción.

Existe un nomograma para saber la gravedad de la intoxicación, el cual relaciona las concentraciones plasmáticas del fármacos en relación con el tiempo.

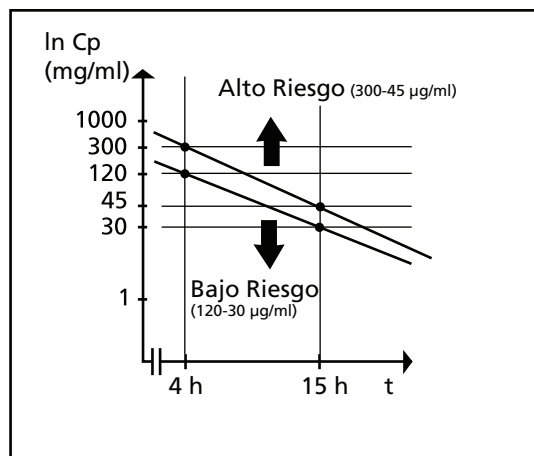


Figura 3: Nomograma para evaluar riesgo en la intoxicación por paracetamol

Aplicaciones terapéuticas

Es un muy eficaz antipirético y tienen de moderado a bajo efecto analgésico. Es especialmente útil en sujetos con hipersensibilidad a otros AINES, pacientes embarazadas y niños pequeños, ya que no se produce Sme. de Reye, y en aquellos que presentan intolerancia gastrointestinal a los otros AINE.

Inhibidores selectivos de la COX-2

Este grupo de AINES es muy útil en personas que no toleran otros fármacos por sus efectos adversos, principalmente por inhibición de la COX-1 o constitutiva, sobre todo los efectos gastrointestinales. Son drogas caras y poseen la misma potencia que otros AINES como antiinflamatorios.

Prototipos

- **Rofecoxib** (fue sacado del mercado ya que producía infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares, en ancianos tomadores crónicos)
- **Celecoxib**
- **Meloxicam**

Celecoxib

Es una droga mucho más selectiva para la COX-2 que para la COX-1, por lo que genera muchos menos efectos adversos gastrointestinales, ya que no inhibe a la COX citoprotectora de la mucosa gástrica. Posee mejor tolerancia que la aspirina, indometacina y el ibuprofeno en un estudio multicéntrico.

Cinética

Se absorbe bien por vía oral, alcanzando una concentración máxima en alrededor de 3 h. Se metaboliza extensamente en hígado, por medio de la CYP450, y es eliminado por bilis y orina. Debido a su vida

media prolongada se lo puede administrar sólo una vez al día.

Efectos adversos

Posee muy poca frecuencia de efectos adversos, entre los que encontramos los gastrointestinales, alergia y resistencia al tratamiento antihipertensor. Produce reacciones en pacientes alérgicos a las sulfonamidas.

Aplicaciones terapéuticas

Se lo utiliza para tratar osteoartritis, y otras enfermedades reumatológicas en pacientes que desarrollan efectos adversos gastrointestinales.

Interacciones

Fármacos inhibidores de la CYP450 como el fluconazol, la cimetidina y el zafirlucast pueden incrementar sus concentraciones plasmáticas, a su vez éste puede inhibir isoenzimas de la CYP450 incrementando las concentraciones de β -bloqueantes, antidepressivos y antipsicóticos.

Indicaciones de los AINES

Analgesia en patologías dolorosas (por ejemplo, cefalea, dismenorrea, dorsalgia, dolor posoperatorio):

- Los analgésicos a corto plazo son el AAS, el paracetamol y el ibuprofeno; los fármacos más potentes y de acción prolongada (naproxeno, piroxicam) son útiles para el dolor crónico.
- En pacientes con metástasis ósea y dolor posoperatorio, los AINES pueden disminuir notablemente la necesidad de analgésicos narcóticos.

Efectos antiinflamatorios en patologías inflamatorias crónicas o agudas (artritis reumatoide y alteraciones del tejido conjuntivo relacionadas):

- Generalmente, con muchos antiinflamatorios, la dosis necesaria para las alteraciones inflamatorias crónicas es mayor que para la analgesia simple y es posible que el tratamiento tenga que ser continuado durante largos periodos; por ello, es posible que se observen efectos secundarios y tóxicos. El tratamiento podría iniciarse con un fármaco con una baja incidencia de efectos secundarios, como el ibuprofeno; en caso de que no sea satisfactorio, deberán utilizarse fármacos más potentes.

Disminución de la temperatura:

- El paracetamol es preferible porque carece de efectos secundarios gastrointestinales y, a diferencia del AAS, no se ha asociado al síndrome de Reye en los niños.

Existe una variación individual importante en la respuesta a los AINES y una considerable e impredecible preferencia de los pacientes por un fármaco más que por otro.

Antiinflamatorios no Esteroideos (AINES)

Los AINES tienen tres efectos básicos, todos ellos debidos principalmente a la inhibición de la COX del ácido araquidónico en las células inflamatorias (la isoenzima COX-2) y a la disminución resultante de la síntesis de prostanoideos.

- Efecto antiinflamatorio: la disminución de las prostaglandinas vasodilatadoras (PGE₂, PGI₂) supone una menor vasodilatación e, indirectamente, un menor edema. No reducen la acumulación de células inflamatorias.
- Efecto analgésico: la disminución de la producción de prostaglandinas supone una menor sensibilización de las terminaciones nerviosas nociceptivas a mediadores inflamatorios como la bradicinina e histamina. Posiblemente la desaparición de la cefalea se debe a la disminución de la vasodilatación mediada por las prostaglandinas.
- Efecto antipirético: en parte se debe a una disminución de la prostaglandina mediadora (que se produce en respuesta al pirógeno inflamatorio IL-1) causante de la elevación del punto de ajuste hipotalámico para la regulación de la temperatura en la fiebre.

Algunos ejemplos son el ácido acetilsalicílico (AAS), el ibuprofeno, el naproxeno, la indometacina, el piroxicam y el paracetamol (éste último posee poco efecto antiinflamatorio).

Drogas utilizadas para el tratamiento de la gota

Drogas utilizadas para el tratamiento de la gota (antigotosos)

La gota es una enfermedad muy común en el mundo occidental, debido sobre todo a la dieta rica en carnes y embutidos.

Esta patología se caracteriza por darse en el hombre, a partir de los 50 años, y provocar dolores articulares. Se la puede dividir en gota aguda y gota crónica o tofacea.

La más común es la gota aguda, que produce crisis de artritis, principalmente en la primera articulación metatarso-falángica (podagra), con un dolor intensísimo, que no deja ni siquiera dormir al paciente. Es causada por la precipitación de cristales de ácido úrico a nivel intraarticular, que son atacados por leucocitos que liberan factores inflamatorios, generando el proceso. Es más común en sujetos que presentan cifras elevadas de ácido úrico en sangre, aunque estos valores no significan la presencia de la enfermedad (sólo el 5% de los sujetos con hiperuricemia desarrollan gota aguda en algún momento de su vida).

En cambio, la gota crónica es una patología en la que, además de las articulaciones, es afectada la piel, produciendo los típicos tofos (principalmente en codos, lóbulo de la oreja o nariz), que rezuman un contenido blanco cremoso. Puede acompañarse también de daño renal (insuficiencia renal crónica, o litiasis de ácido úrico, etc.).

Colchicina

Es un antiinflamatorio utilizado solamente en el tratamiento de la crisis de artritis gotosa aguda y su profilaxis. Se dice por ello que es un antiinflamatorio antigotoso *selectivo*.

Mecanismo de acción

Esta droga no influye sobre la excreción renal de uratos, ni sobre su concentración plasmática.

Tiene la capacidad de ligarse a la tubulina y despolimerizar a los microtúbulos, incapacitando a las células para armar su huso mitótico (detiene la mitosis en metafase) y lograr la migración celular y la fagocitosis, todos procesos dependientes de la correcta función microtubular.

Este mecanismo de acción es compartido por los antineoplásicos derivados de al Vinca (vincristina y vinblastina), y por el antimicótico antitiña activo por vía oral, la griseofulvina.

Los microtúbulos están encargados de realizar:

- El huso acromático (anafase mitótica)
- Diapedesis leucocitaria
- Fagocitosis
- Movimiento de gránulos y otros elementos intracelulares

Efectos farmacológicos

Inhibe la migración y fagocitosis de PMN durante el ataque agudo de gota, con lo que se evita la inflamación y sobre todo la acidificación inflamatoria del líquido sinovial, que hace aún más insoluble al ácido úrico y retroalimenta el proceso. No tiene efecto analgésico directo.

Impide la división celular al detener la mitosis por no formarse el huso acromático. Este efecto es más notable en tejidos con recambio celular rápido, como mucosa GI, otras mucosas, piel, médula ósea, etc.

Además, inhibe la degranulación mastocitaria y la liberación del contenido de otras células como insulina de las células β y melanina de melanocitos. Reduce la temperatura corporal, deprime el centro respiratorio y potencia a otros depresores y a los agentes simpaticomiméticos. Además, es hipertensora.

La forma en que remiten los síntomas y signos inflamatorios durante la crisis gotosa aguda es espectacular a las 12 h de tomado el fármaco. En pacientes resistentes o intolerantes a la colchicina se puede intentar con un AINE, especialmente indometacina o naproxeno, ambos fuertes inhibidores de la migración leucocitaria.

Cinética

Se absorbe bien por vía oral, pero en EEUU se administra por vía EV, sobre todo para reducir la incidencia de efectos adversos gastrointestinales y acelerar el inicio de acción. Se metaboliza en hígado y se elimina principalmente por vía biliar, aunque una parte (20%) aparece en orina. Su tiempo medio es relativamente largo, y una dosis tarda aproximadamente una semana en desaparecer por completo.

Efectos adversos

Son frecuentes, tanto que se considera a la colchicina como un fármaco relativamente tóxico.

- Trastornos gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, por inhibición del reemplazo celular de la mucosa (que es muy activo en condiciones normales) y el contacto importante del fármaco con la misma (administración oral, eliminación biliar). Si se da por vía EV, estos efectos casi desaparecen y no se pierde eficacia terapéutica.
- Leucopenia aguda, seguida de leucocitosis con basofilia, por efecto directo sobre la médula ósea.
- Agranulocitosis, aplasia medular, alopecia y azoospermia por uso crónico.
- Intoxicación aguda: gastroenteritis hemorrágica, nefrotoxicidad, bloqueo neuromuscular y parálisis ascendente del SNC. Para evitarla no deben darse nuevas dosis hasta pasada una semana luego de una dosis de carga aguda.

La crisis gotosa aguda es el resultado de una intensa reacción inflamatoria a los cristales de urato de sodio (producto final del metabolismo de las purinas) que se deposita en tejidos articulares. La respuesta inflamatoria entraña infiltración de PMN y fagocitosis de los cristales, lo que a la postre conduce a la destrucción de esas células y liberación de los productos tóxicos de sus gránulos, entre ellos se encuentran productos ácidos como el ácido láctico, que reducen el pH local tornando más insoluble al ácido úrico y favoreciendo su precipitación, reiniciando el ciclo.

Alopurinol

Es un fármaco eficaz *hipouricemiante*, útil para el tratamiento de la hiperuricemia primaria de la gota, así como para el de la secundaria a procesos hematológicos y neoplásicos bajo tratamiento.

Mecanismo de acción

Es un análogo estructural de la hipoxantina y como tal, *inhibidor competitivo de la xantina oxidasa*, enzima encargada de metabolizar la xantina e hipoxantina a ácido úrico. Además, y al igual que su metabolito (producto de la acción de la xantina oxidasa) aloxantina, es un inhibidor alostérico de dicha enzima.

Por estas características, el alopurinol reduce la biosíntesis endógena de ácido úrico y con ella la Cp y la excreción renal del mismo y, a la vez, aumenta el contenido plasmático y renal de precursores como xantina e hipoxantina, que no aparecen en la orina fuera de tratamiento con esta droga. La xantina es relativamente insoluble y tiene tendencia a precipitar en las vías urinarias en forma de cálculos, por lo que se recomienda beber abundante líquido durante el tratamiento de modo de obtener una diuresis no menor de 2 litros, y de procurar una orina débilmente alcalina, en la que la xantina es más soluble. *Para que un soluto precipite, debe saturarse el solvente en el que dicho soluto está disuelto por disminución del volumen de solvente, aumento del contenido de soluto o reducción de la solubilidad del mismo (por ejemplo, el ácido úrico en un medio que se vuelve ácido).*

Durante los primeros días de terapéutica con alopurinol hay mayor tendencia a padecer crisis de artritis gotosa aguda (por movilización de depósitos endógenos de uratos), por lo que es preferible acompañar este período con la administración profiláctica de colchicina.

La reducción de la Cp de uratos favorece la disolución de tofos evitando la progresión de la gota tofácea crónica. Logra esto sin aumentar las concentraciones urinarias de ácido úrico, por lo que no aumenta el riesgo de litiasis de ácido úrico.

Cinética

Se absorbe adecuadamente por vía oral. Parte de la dosis (20%) se elimina por las heces en forma de medicamento no absorbido. El tiempo medio del alopurinol es corto, de unas 2 h, y depende de su conversión a aloxantina. El tiempo medio de ésta es mucho mayor, de entre 20 y 30 h ya que se elimina lentamente por vía renal (esta tasa de eliminación aumenta al coadministrar probenecid).

Interacción

La aloxantina prolonga el tiempo medio del probenecid e intensifica su efecto uricosúrico, mientras que el probenecid acelera la depuración de hipoxantina.

El alopurinol inhibe el metabolismo de los antineoplásicos mercaptopurina y azatioprina, con lo que se eleva el riesgo de supresión de la médula ósea. (Cabe mencionar que el metabolismo de esos fármacos dependen de la xantina-oxidasa.)

Efectos adversos

Son pocos, se los ve de manera aislada y son generalmente idiosincráticos. Tienen la particularidad de aparecer a veces largo tiempo después del inicio del tratamiento, incluso años después.

- Erupciones cutáneas.
- Fiebre, malestar.
- Anafilaxia grave (raro).
- Crisis gotosa aguda (coadministrar colchicina).

Aplicaciones terapéuticas

- Para la hiperuricemia primaria
- Para la hiperuricemia secundaria (policitemia vera, mieloma múltiple, leucemias y linfomas bajo tratamiento). Todos estos son síndromes de *hiperdes-trucción celular*, los que además de hiperuricemia producen hipercalemia.

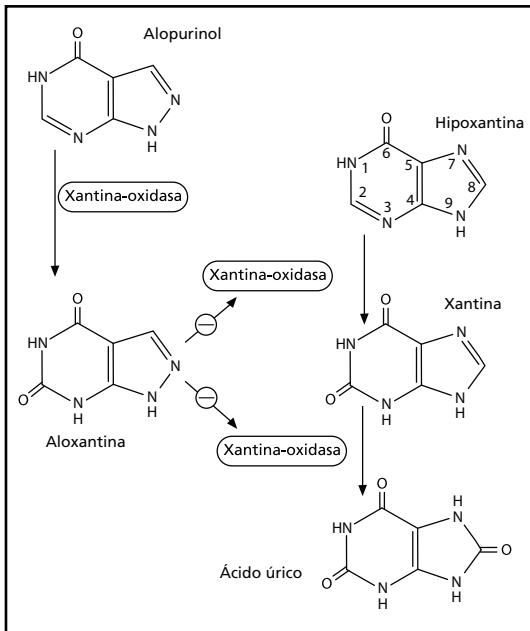


Figura 1: Metabolismo del ácido úrico

Probenecid

Este fármaco es un uricosúrico eficaz, ya que es capaz de inhibir el sistema de transporte de ácidos orgánicos del TCP renal, que normalmente funciona en sentido de reabsorción de uratos.

Mecanismo de acción

El probenecid es secretado por el sistema secretor de ácidos orgánicos hacia el líquido tubular, compitiendo con otros ácidos (por ejemplo, Penicilina) por dicho sistema de transporte y elevando así las Cp de los mismos. Además, una vez en el líquido tubular compete con el urato por su sistema de transporte, que en el hombre funciona principalmente a favor de la reabsorción, logrando así (por inhibición competitiva de la reabsorción) su efecto uricosúrico. Es decir, el ácido úrico no puede reabsorberse y es eliminado por la orina.

Cabe aclarar que por su gran liposolubilidad, el probenecid se reabsorbe pasivamente desde la luz tubular hacia el intersticio donde está nuevamente disponible para realizar su ciclo.

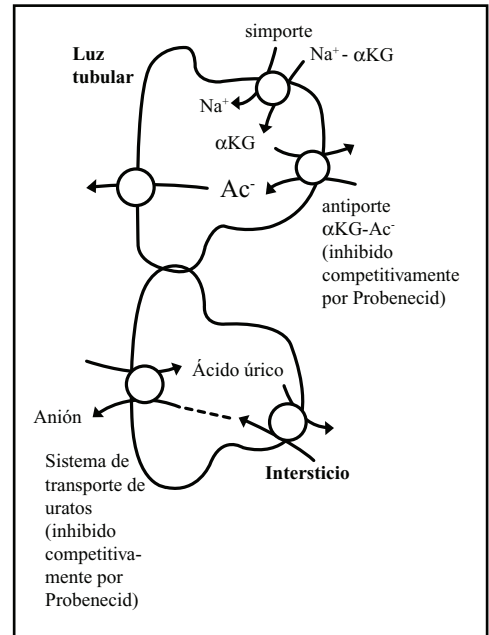


Figura 2: Células renales

Sitio de acción de inhibición del sistema secretor de fármacos ácidos: membrana basolateral (intersticio). Sitio de acción de inhibición de reabsorción de ácido úrico: membrana luminal (luz tubular).

Al aumentar la excreción renal de ácido úrico, el probenecid eleva el riesgo de litiasis por uratos,

por lo que debe mantenerse una diuresis de 2 litros, aproximadamente, basada en la ingestión abundante de líquidos, para contrarrestar esa tendencia. Además, por este motivo no debe ser utilizado en pacientes nefrolitiásicos o hiperproductores de ácido úrico (gotosos 2º), siendo de elección en estos casos el alopurinol.

El probenecid inhibe, además, el transporte mediado de muchos ácidos endógenos a través de varias barreras epiteliales (por ejemplo sangre-LCR, sangre-bilis).

Cinética

Se absorbe completamente por vía oral. Se liga (por su liposolubilidad) en forma extensa a proteínas plasmáticas. Se elimina con un tiempo medio dependiente de la dosis (orden 0) que va de 5 a 8 h. aproximadamente, sobre todo por secreción tubular.

Efectos adversos

No son frecuentes, siendo su incidencia menor al 5%.

- Irritación GI, como náuseas, vómito, dolor abdominal, exacerbación de una úlcera péptica previa, etc.
- Reacciones de hipersensibilidad, principalmente erupciones cutáneas leves.
- Intoxicación aguda grave: signos de estimulación central, convulsiones y muerte por paro respiratorio.

Aplicaciones terapéuticas

Se lo puede usar para la gota crónica; también se puede asociar a penicilina para aumentar su tiempo de vida media al competir por el sistema de secreción de ácidos.

Interacciones

Los salicilatos inhiben sus efectos uricosúricos. El probenecid eleva la C_p de muchos fármacos químicamente ácidos secretados activamente por el túbulo renal.

Fármacos utilizados en la alergia

Antagonistas de los receptores H1

Los antihistamínicos convencionales, actualmente llamados antagonistas de los receptores H1 de la histamina, son muy utilizados en la práctica diaria por el médico general. Lamentablemente, varios de ellos pueden obtenerse sin prescripción, solos o en formulaciones de combinación, que a menudo se convierten en riesgosas para el paciente.

Con el fin de una mejor comprensión por parte del alumno, el capítulo se encuentra dividido de la siguiente forma: Consta de una introducción en la que se recuerda la fisiología relacionada con la histamina, los sitios en los que se encuentra, cómo es su liberación y dónde ejerce sus principales efectos. Luego pasamos a una descripción más detallada de los antagonistas H1, en cuanto a su farmacocinética, dinámica, efectos terapéuticos, adversos, y usos en la actualidad. Por último mencionaremos las interacciones con otros fármacos.

Farmacología básica de la histamina

La histamina es una amina biológicamente activa que se encuentra en muchos tejidos; tiene efectos fisiológicos y patológicos complejos. Junto con la serotonina, los polipéptidos endógenos, las prostaglandinas, y los leucotrienos, se denominan en ocasiones *autacoídes* u *hormonas locales*, en reconocimiento de estas propiedades.

Se forma por la descarboxilación del aminoácido L-histidina, una reacción catalizada en los tejidos de los mamíferos por la enzima histidina-descarboxilasa. Se requiere fosfato de piridoxilo como cofactor. Una vez formada, se almacena o es desactivada rápidamente. La principal vía de desactivación implica, primero, la conversión a metilhistamina, catalizada por la imidazol-N-metil-transferasa, y luego una oxidación a ácido metilimidazolacético, catalizada por la diaminoxidasa. Una segunda vía importante del metabolismo comprende la conversión directa de la

histamina a ácido imidazolacético por la diaminoxidasa. Muy poca histamina es excretada sin cambios.

La histamina se encuentra en casi todos los tejidos, aunque su distribución es muy irregular. La mayor parte de la histamina tisular se encuentra en forma unida dentro de gránulos de los mastocitos (células cebadas o basófilos); el contenido de histamina de muchos tejidos está relacionado directamente con su contenido de mastocitos. La forma unida es biológicamente inactiva, pero muchos estímulos, como se verá más adelante, pueden activar la liberación de histamina de las células cebadas, lo que permite que la amina libre ejerza sus acciones en los tejidos circundantes. Los mastocitos son especialmente abundantes en sitios de lesión tisular potencial (nariz, boca, pies), superficies corporales internas y vasos sanguíneos, en particular en los puntos de presión y bifurcación. Estos mastocitos muconasales o atípicos contienen, además, sulfato de condroitina en vez de sulfato de heparina en sus gránulos, y muestran diferentes grados de sensibilidad a los compuestos químicos que causan la liberación de histamina (esto resulta de gran importancia en la fisiopatología de la rinitis alérgica).

Hay histamina no procedente de células cebadas en varios tejidos, como el encéfalo, donde actúa como neurotransmisor, se encuentran cuerpos celulares de hormonas histaminérgicas en células del núcleo tuberomamilar y otros sitios.

Un segundo sitio no neuronal importante de liberación y depósito son las células del fondo gástrico, éstas segregan histamina, uno de los secretagogos primarios, para activar las células parietales productoras de ácido clorhídrico.

Liberación de Histamina

El mecanismo fisiopatológico importante de la liberación de histamina a partir de mastocitos y basófilos es inmunitario. Dichas células, si son sensibilizadas por los anticuerpos IgE, que se encuentran unidos a

sus membranas superficiales, se desgranulan cuando son expuestas al antígeno adecuado. Este tipo de liberación requiere energía y calcio.

La desgranulación conduce a la liberación simultánea de histamina, ATP, y otros mediadores que están almacenados juntos en los gránulos de secreción. Liberada por este mecanismo, es un mediador en reacciones alérgicas inmediatas (tipo I). Las sustancias liberadas durante las reacciones inmunitarias mediadas por IgG o IgM, que activan la cascada del complemento, también liberan histamina de los mastocitos y basófilos.

En la lesión de un tejido, la histamina liberada causa vasodilatación local y escape de plasma, que contiene mediadores de la inflamación aguda (complemento, proteína C reactiva), anticuerpos y células inflamatorias (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos).

Sitios de acción

Ejerce sus acciones biológicas combinándose con receptores celulares específicos localizados en la membrana superficial. Los tres diferentes receptores de la histamina que se han caracterizado hasta la fecha se designan: H1, H2, H3, y se describen en el siguiente cuadro:

Receptor	Ubicación
H1	Músc. liso, endotelio, encéfalo
H2	Mucosa gástrica, músc. cardíaco, cél. cebadas, encéfalo
H3	Presináptica; Encéfalo, plexo mientérico, otras neuronas

Tabla 1: Distribución de los receptores Histaminérgicos

Los tres subtipos pertenecen a la gran familia de receptores que tienen siete regiones de expansión de membrana y asociación intracelular con proteínas G.

Efectos farmacológicos

1. Sistema cardiovascular: Causa un decremento en las presiones arteriales sistólica y diastólica y un aumento en la frecuencia cardíaca. Los cambios agudos en la presión arterial son provocados por la acción vasodilatadora directa de la histamina sobre las arteriolas y los esfínteres precapilares; el aumento en la frecuencia implica tanto acciones estimuladoras sobre el corazón como una taquicardia refleja. También pueden presentarse rubor, sensación de calor y dolor de cabeza consistentes con la vasodilatación.

La vasodilatación inducida por histamina es mediada, al menos en parte, por la liberación de un factor relajante derivado del endotelio (EDRF, del inglés *endothelium derived relaxing factor*).

El edema inducido por histamina resulta de la acción de la amina en los receptores H1 que se encuentran en los vasos de la microcirculación, en especial los poscapilares. Este efecto se relaciona con una mayor permeabilidad de la pared de los vasos que se ha atribuido a la separación de las células endoteliales, lo que permite la transudación de líquido y moléculas hasta el tamaño de proteínas pequeñas dentro del tejido perivascular. Este efecto es responsable de la urticaria que indica la liberación intradérmica de histamina.

Los efectos cardíacos directos son mediados, principalmente, por receptores H2.

La importancia fisiológica de estas acciones cardíacas no está clara, aunque muchos de los signos y síntomas cardiovasculares de la anafilaxia se deben a la liberación de histamina, aunque también están implicados otros mediadores.

2. Músculo liso del tubo digestivo: La histamina causa la contracción del músculo liso intestinal, y a dosis altas puede provocar diarrea. Esta acción es mediada por receptores H1.

3. Músculo liso bronquial: Produce broncoconstricción mediada por receptores H1, aunque a dosis usuales éste no es un efecto importante. Sin embargo, los pacientes con asma son muy sensibles a la histamina, y pueden ser 100 a 1000 veces más sensibles a la histamina que un paciente no asmático.

4. Otros órganos de músculo liso: Efectos insignificantes sobre ojos y vías genitourinarias. Sin embargo, mujeres embarazadas que presentan reacciones de anafilaxia pueden abortar como resultado de las contracciones inducidas por la histamina.

5. Terminaciones nerviosas: La histamina es un potente estimulante de las terminaciones nerviosas sensoriales, en especial aquellas que modulan el dolor y la comezón. Este efecto mediado por H1 es un componente importante de la respuesta y las reacciones urticariales a las picaduras de insectos.

6. Tejidos secretores: La histamina es un estimulante poderoso de la secreción de ácido gástrico, y en menor grado, de la producción de pepsina gástrica y de factor intrínseco. El efecto es causado por receptores H2 en células parietales gástricas y se relaciona con aumento en la actividad de adenilciclasa y en las concentraciones de AMPc y de Ca intracelular.

7. Respuesta triple: La inyección intradérmica de histamina causa una respuesta característica descrita por Thomas Lewis hace más de 50 años. Se produce enrojecimiento de la piel y una roncha con una erupción circundante. En este fenómeno se encuentran implicadas tres tipos de células: Músculo liso de la microcirculación, endotelio capilar o venular y terminaciones nerviosas sensoriales. El enrojecimiento se debe a la dilatación de los pequeños vasos, y también a un reflejo axónico. Se piensa que los impulsos resultantes se desplazan a través de otras ramas del mismo axón, causando vasodilatación al hacer que se libere un mediador vasodilatador. La sensación de comezón también puede acompañarse de estos efectos. La roncha se debe al edema local.

Antagonistas de los receptores H1

Mecanismo de acción

Bloquean las acciones de la histamina mediante antagonismo competitivo reversible en el receptor H1. Tienen potencia insignificante en el receptor H2 y escasa en el receptor H3.

Cinética

Los antagonistas H1 se clasifican de manera convencional en fármacos de primera y segunda generación. Los de primera generación tienen mayor probabilidad de bloquear los receptores autonómicos. Los bloqueadores de segunda generación tienen características relativamente menos sedantes, lo cual se debe de manera principal a su menor distribución en el sistema nervioso central. Durante los últimos años comenzaron a utilizarse los metabolitos de varios antihistamínicos como fármacos activos (véase nota). Algunos disponibles y muy utilizados son los metabolitos de hidroxicina (cetiricina), terfenadina (fenoxifenadina), y loratadina (desloratadina).

Los antihistamínicos son absorbidos rápidamente luego de su administración oral, y las concentraciones sanguíneas máximas se presentan en 1 ó 2 h. Se distribuyen de manera amplia en todo el organismo y los de primera generación penetran con facilidad el SNC. Son metabolizados en forma extensa, en especial por sistemas microsómicos en el hígado. Varios de los de segunda generación se metabolizan por el sistema CYP 3 A 4 y, de esta manera, se exponen a interacciones importantes con otros fármacos (ver en interacciones medicamentosas) que inhiben este subtipo de enzimas P 450.

La mayoría posee una duración aproximada de 4 a 6 h después de una sola dosis, pero la meclizina y los más nuevos tienen mayor tiempo de acción; de

12 a 24 h. Los más nuevos son notablemente menos liposolubles, y penetran en el SNC con dificultad, o no lo hacen en absoluto.

Acciones no debidas al bloqueo de receptores de histamina

El gran número de estas acciones probablemente se debe a la similitud de la estructura general de estos fármacos con la estructura de otros que tienen efectos anticolinérgicos muscarínicos, receptores alfa adrenérgicos, serotonina, y sitios anestésicos locales. Algunas de estas acciones son de utilidad terapéutica y otras son efectos indeseables:

- **Sedación:** Un efecto común de los fármacos de primera generación, pero la intensidad de éste varía entre los subgrupos químicos (ver el cuadro de los fármacos más usados en la práctica médica), y también varía entre los pacientes. Este efecto es lo suficientemente importante como para hacerlos útiles como *auxiliares para dormir* e inadecuados para su uso diurno. Sin embargo, en las dosis ordinarias, los niños en ocasiones (los adultos raras veces), manifiestan excitación más que sedación.
- **Acciones antinauseosas y antieméticas:** Los de primera generación tienen importante actividad en la prevención de la cinetosis, pero son menos eficaces contra un episodio de cinetosis ya establecido.
- **Efectos antiparkinsonianos:** Quizás debido a sus efectos anticolinérgicos al nivel central, algunos tienen efectos supresores agudos en los síntomas de parkinsonismo causados por determinados fármacos antipsicóticos.
- **Acciones anticolinérgicas:** Dentro de los de primera generación, en especial los del grupo de las etanolaminas (difenhidramina, dimenhidrinato), tienen efectos similares a los de la atropina en receptores muscarínicos periféricos, como retención urinaria o visión borrosa.
- **Acciones bloqueadoras de adrenerreceptores:** Se han demostrado efectos de bloqueo alfa, en especial los del grupo de las fenotiacinas (prometacina), esto puede causar hipotensión ortostática en personas susceptibles. No se observa bloqueo de receptores beta.
- **Acción bloqueadora de serotonina:** Esto ha sido demostrado para algunos, en especial la ciproheptadina.
- **Anestesia local:** La mayoría de los de primera generación son eficaces anestésicos locales: bloquean los canales de sodio en membranas excitables de la misma forma que la procaína y la lidocaína. En ocasiones, se utilizan para producir

anestesia local en pacientes alérgicos a los anestésicos locales ordinarios.

Efectos adversos

- Sedación, es el efecto adverso más común y debe ser advertido al paciente. Puede llegar a ser el efecto buscado en pacientes que presentan importante prurito. La administración concomitante de etanol u otros depresores del SNC potencian este efecto.
- Xerostomía, tos (por sequedad de la vía aérea), retención urinaria, y otros efectos producidos por el bloqueo colinérgico.
- Taquicardia ventricular polimorfa (torsión de punta), se observa con terfenadina y astemizol. Surge cuando se ingieren altas dosis o en situaciones en que está disminuido el metabolismo. Los intervalos QT prolongados preexistentes o disfunción hepática son factores de riesgo.

Antihistamínicos de uso clínico (entre paréntesis los nombres comerciales más conocidos)

Primera generación

Etanolaminas

Poseen gran actividad antimuscarínica y sedante, aunque pequeña incidencia de efectos adversos gastrointestinales.

- **Carbinoxamina** (Clistín). Produce sedación ligera.
- **Dimenhidrinato** (Dramamine). Produce notable sedación, actividad importante contra la cinetosis*.
- **Difenhidramina** (Benadryl). Produce notable sedación, menor actividad contra la cinetosis*.

Etilendiaminas

- **Pirilamina** (Neo-Antergan) Sedación moderada, componente de *somníferos de venta libre*.

Piperacinas

- **Hidroxicina** (Atarax). Produce notable sedación; es útil para alergias cutáneas, ya que posee acción antipruriginosa. Es de larga duración.
- **Meclicina** (Bomime). Produce ligera sedación, actividad contra la cinetosis.

Alquilaminas

Poseen poca tendencia a la somnolencia. Son potentes bloqueadores H1.

- **Bronfeniramina** (Dimetane). Produce ligera sedación.
- **Clorfeniramina** (Trimeton). Produce ligera sedación; es un componente común de medicamentos de venta libre en compuestos como los *antigripales**.

Fenotiacinas

- **Prometacina** (Phenergan). Produce sedación notable, potente antiemético.

Segunda generación

Piperidinas

No poseen efecto antimuscarínico. No atraviesan la barrera hemato-encefálica.

- **Astemizol** (Hismanal). Tiene menor incidencia de sedación
- **Fexofenadina** (Allegra). Menor riesgo de arritmias cardíacas*.
- **Terfenadina** (Seldane). Inicio de acción rápida.

Diversos

- **Loratadina** (Alerpriv). Tiene acción más larga, permite una sola toma diaria*.
- **Cetiricina** (Zyrtec). Es un metabolito de la hidroxicina que no atraviesa la barrera hemato-encefálica.

* Éstos son los fármacos más comúnmente prescritos solos o en diversas asociaciones.

Nota: La farmacocinética de los antihistamínicos demostró ser muy importante desde la introducción de los fármacos de segunda generación. La primera contribución de importancia fue la demostración de que la carencia del efecto sedante se debió a la escasa distribución en el SNC; pero el renombre de estos fármacos decayó al encontrar que el metabolismo de la terfenadina se detenía de manera fácil mediante diversos inhibidores de enzimas microsomales hepáticas, lo que produjo grandes concentraciones que dieron lugar a taquicardia helicoidal, una arritmia fatal. El hecho de que el compuesto precursor resultara tóxico, permitió el desarrollo del metabolito activo, la fexofenadina, que no es más que la terfenadina carboxilada, pero sin la tan temida toxicidad cardíaca.

Utilización terapéutica de los antihistamínicos

Reacciones alérgicas: Con frecuencia son los primeros fármacos que se utilizan en la prevención o trata-

miento de las reacciones alérgicas. En la rinitis alérgica y en la urticaria crónica, en las cuales la histamina es el principal mediador, éstos son los fármacos de elección y con frecuencia bastante eficaces. Para dichos cuadros se prefieren los de segunda generación, ya que varias comparaciones a doble ciego con agentes antiguos como la clorfeniramina, indican una eficacia terapéutica casi igual; sin embargo, los efectos de sedación e interferencia para operar maquinarias o para la conducción de vehículos, que ocurren en casi el 50% de los que toman antihistamínicos de primera generación, se observaron en sólo un 7% de quienes recibieron un agente de segunda generación.

En el asma, en la que participan varios mediadores, son en gran medida ineficaces.

Anafilaxia y angioedema: Si bien pueden ser precipitados por la liberación de histamina, son mantenidos por bradicininas que no son afectadas por los antihistamínicos, que se utilizan luego de los corticoides sistémicos (hidrocortisona EV), aunque en algunos casos, cuando la vida del paciente corre peligro hay que recurrir a la aplicación de adrenalina.

Fiebre del heno

Cinetosis y trastornos vestibulares: Son mucho más eficaces para la prevención que para el tratamiento de la cinetosis. También son útiles para el tratamiento del Síndrome de Menière, aunque su eficacia no está bien establecida.

Toxicidad

Ya se han mencionado algunos de los efectos adversos (sedación, acción antimuscarínica), en especial en los preparados de venta libre. La intoxicación aguda da efectos excitadores centrales: excitación, alucinacio-

nes, ataxia, atetosis, incoordinación, convulsiones, pupilas fijas y midriáticas, hiperemia facial y taquicardia sinusal, retención urinaria, xerostomía, fiebre. Finalmente colapso cardiovascular y muerte.

Los menos comunes del uso sistémico incluyen excitación y convulsiones en niños, hipotensión postural y, paradójicamente, respuestas alérgicas. La alergia al fármaco es relativamente común después del uso tópico.

La sobredosificación de los fármacos más antiguos se asemejan a los de la sobredosis de atropina, y se tratan de la igual forma.

La sobredosificación con astemizol puede provocar arritmias graves.

Interacciones

Resulta conveniente recordar que nunca se deben prescribir junto a antibióticos como la eritromicina, en un paciente que presenta sintomatología compatible con infección de vías aéreas superiores por el riesgo de provocar una prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares potencialmente mortales. Si bien la combinación anterior puede ser una de las más frecuentes, también resultan tóxicas aquellas que incluyen itraconazol, ketoconazol, y otros antimicrobianos que inhiben el metabolismo de muchos fármacos por la CYP 3 A 4 y producen aumento importante de las concentraciones sanguíneas de los antihistamínicos. Cabe remarcar que terfenadina o astemizol no se deben prescribir a pacientes que estén medicados con los fármacos mencionados anteriormente o que tengan insuficiencia hepática. Por tales importantes interacciones, la FDA recomendó retirar la terfenadina del mercado.

En el caso de los que causan sedación significativa, se debe evitar la adición de otros fármacos que provoquen depresión del SNC.

Toxicología

Tratamiento general de las intoxicaciones

Un tóxico es toda sustancia susceptible de causar, por un mecanismo químico, reacciones adversas en los organismos vivos.

Es más acertado hablar de toxicidad como característica de ciertas sustancias que de tóxico, ya que la capacidad de producir daño de una sustancia depende de la dosis a la que se expuso el organismo.

Para el tratamiento de un paciente intoxicado, es fundamental la intervención temprana, tratando de impedir que la sustancia potencialmente lesiva logre su objetivo.

Luego de la correcta anamnesis y la correspondiente evaluación general del paciente (recordemos que por ser una intoxicación **no** hay que obviar dichos pasos), tendremos que actuar en los distintos aspectos de la interacción tóxico-paciente. Con esto me refiero a la toxicocinética y a la toxicodinamia.

La toxicocinética describe en simples palabras la acción del organismo sobre la sustancia, comprendiendo a la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de la misma. La toxicodinamia habla de la acción de la sustancia sobre el organismo, refiriéndose al mecanismo de acción del mismo. El médico deberá saber reconocer en qué punto de la compleja relación tóxico-paciente se encuentra para así poder brindar un tratamiento adecuado.

En los siguientes párrafos pasaré a describir las medidas toxicológicas generales de decontaminación existentes, según las vías de exposición más frecuentes a las diversas sustancias químicas.

Vía cutáneo-mucosa

En caso de exposición cutánea se realiza la llamada *decontaminación externa*.

Es fundamental retirar las ropas del paciente, recordando siempre las medidas de protección personal del operador, para realizar luego el lavaje por

arrastre en una ducha (**no usar** bañera o similar), siendo el mismo con agua y jabón neutro sobre la zona afectada.

Cuando la exposición es mucosa, el lavaje debe ser con abundante agua o solución fisiológica. Es de particular importancia la mucosa conjuntival, por la gran frecuencia de exposición, en la cual el lavaje se debe hacer *por lo menos* durante 15 minutos con solución fisiológica (o en su defecto agua), cuidando de no contaminar el ojo adyacente.

Vía inhalatoria

La primera medida a realizar es cesar la exposición, retirando al paciente del lugar, siempre con la protección adecuada del operador. Luego se proseguirá según la sustancia involucrada.

Vía oral

En este punto nos referiremos a la ingestión de sustancias, siendo esta vía la forma más frecuente de intoxicación (más del 80% de los casos). La motivación en estas situaciones suele ser principalmente suicida, accidental (o también llamadas no intencionales), homicida, etc.

A continuación desarrollaremos las medidas de rescate tendientes a disminuir la absorción gastrointestinal (*Decontaminación Interna*)

1. *Vómito provocado (VP)*

Jarabe de Ipeca (JI)

El extracto de Ipeca se extrae de la raíz de la planta *Cephalis Acuminata* o *Cephalis Ipecacuanha*. Con éste se prepara el Jarabe de Ipeca, que contiene una mezcla de alcaloides que incluye principalmente cefalina y emetina (metilcefalina), los cuales son potentes agentes emetizantes que irritan la mucosa gástrica localmente, así como también la zona quimiorreceptora gatillo del bulbo.

Este jarabe se absorbe bien al nivel gastrointestinal si no se produce la emesis. Induce el vómito dentro de los 15 a 30 minutos de su ingestión en más del 90% de los pacientes. Se metaboliza en hígado, pudiendo detectar metabolitos urinarios hasta 60 días luego de la ingesta.

Es una sustancia segura en dosis terapéuticas, siendo raros los efectos adversos. Entre ellos encontramos vómitos prolongados, diarrea, sudoración, hipertermia, broncoaspiración, síndrome de Mallory Weiss, ruptura gástrica, neumomediastino. En altas dosis (por ejemplo cuando se confunde el jarabe con el extracto) o en administraciones prolongadas pueden aparecer cardiotoxicidad (taquicardia, bloqueo AV, insuficiencia cardíaca congestiva, derrame pericárdico, pericarditis, hipotensión, prolongación del QT, shock, aleteo auricular, cardiomegalia, miocarditis, extrasístoles, etc.), letargo, somnolencia, hipotonía, hepatotoxicidad, síndrome de Steven-Johnson, miositis, neuropatías, depresión de la médula ósea.

Las contraindicaciones son:

- Pacientes somnolientos, en coma, con convulsiones, en shock.
- Ingesta de hidrocarburos, de sustancias que depriman el reflejo de la tos, de objetos cortantes, de cuerpos extraños, de corrosivos (tanto ácidos como alcalinos).
- Menores de 6 meses.

Se debe administrar con precaución y evaluando la relación riesgo-beneficio en pacientes cardíacos, hipertensos, con patologías respiratorias, embarazadas, con alteraciones de la coagulación, mayores de 60 años, o tras la ingesta de sustancias que puedan deprimir el sensorio.

Se administra una dosis de 5 a 10 ml en niños de 6 a 12 meses y 15 ml en niños de 1 a 12 años, en ambos casos seguida de 10 a 20 ml/k de agua, y de 30 ml en adultos, seguida de un vaso de agua (250 ml aproximadamente). Si el vómito no se produjo en 30 minutos, se debe repetir la dosis. Si ésta tampoco es efectiva, se procederá al inmediato lavaje gástrico. No se debe administrar simultáneamente al carbón activado. Se guarda en frascos protegidos de la luz y en heladera (no congelar).

El Jarabe de Ipeca está indicado para producir la emesis en ingestiones menores a una hora en general, estando limitado en varios países solamente al uso extrahospitalario. Esto es así ya que ha demostrado inferior efectividad que el carbón activado en ciertos estudios, e incluso puede retardar la administración de este último.

Desde el punto de vista clínico, el médico de urgencias deberá evaluar cada caso en particular, teniendo en cuenta la sustancia involucrada, el riesgo de toxicidad, la latencia de la ingestión, el estado del paciente, las

indicaciones y contraindicaciones de cada medida terapéutica, y basado en ello tomar una decisión adecuada a la situación.

Otras medidas que se utilizaron y que hoy en día tienen carácter de históricas, por su menor efectividad y mayor riesgo, son la apomorfina, la estimulación mecánica de la faringe, la ingesta de mezclas de mostaza con agua tibia y aceite, vinagre, agua salada, detergentes, etc.

2. Lavado gástrico (LG)

Este procedimiento se realiza utilizando una sonda nasogástrica (SNG) del mayor calibre posible, la cual es introducida por la nariz hasta el estómago.

Para calcular la distancia a la que tendremos que introducir la sonda, mediremos desde la punta de la nariz hasta un pabellón auricular y desde allí hasta el apéndice xifoide del esternón (ése será el cabo distal). Allí se marcará la sonda con cinta adhesiva, siendo ésta la altura a la cual se fijará luego la misma.

En adultos se puede lubricar la SNG con gel de lidocaína (en niños esta práctica es peligrosa por la absorción de la droga y sus posibles efectos tóxicos).

El paciente se ubicará en decúbito lateral izquierdo con los miembros inferiores ligeramente sobre-elevados (esta posición maximiza la exposición del tubo al contenido gástrico y disminuye el riesgo de aspiración si el paciente vomita).

Si el paciente se encuentra en coma, la vía aérea debe protegerse *antes* de la colocación de la SNG.

Con la SNG ya ubicada en estómago (lo cual se puede corroborar por la auscultación), comienza a realizarse el lavado con solución salina isotónica a temperatura ambiente, usando pequeños volúmenes (se sugiere 50 ml por vez) que se instilan y retiran cada vez, hasta que el líquido extraído sea del mismo color al introducido.

Este método es útil en pacientes en coma o con posibilidades de estarlo a corto plazo, en pacientes que no colaboran o cuando fracasó el Jarabe de Ipeca. Hay que tener en cuenta, en el caso de los comprimidos o cápsulas, el tamaño de las mismas y el calibre de la sonda, ya que esto puede interferir en la eficacia del método.

Las contraindicaciones son las mismas que para el vómito provocado, aunque este procedimiento se puede realizar en personas inconscientes (siempre con protección de la vía aérea) y a cualquier edad.

Las complicaciones de este método pueden ser laringoespasmio, bradicardia sinusal, neumonía por aspiración, injuria mecánica (epistaxis, perforación gástrica o esofágica, etc.), trastornos hidroelectrolíticos si se usan soluciones diferentes al suero fisiológico isotónico, hipotermia en niños pequeños si se usan soluciones frías.

Este método es menos efectivo que el vómito provocado. En el siguiente cuadro podremos ver una comparación del porcentaje de sustancia extraída con relación al tiempo transcurrido tras la ingesta.

Administrado en un tiempo:	0'	30'	60'
Jarabe de Ipeca	60%	40%	20%
Lavaje Gástrico	45%	26%	8%

3. Administración de sustancias absorbentes

Carbón activado (CA)

Es un polvo negro fino y ligero, insípido, inodoro, libre de gránulos, insoluble, producido por pirólisis (carbonización) de material vegetal. Luego se expone a un lavado con ácido y se activa bajo una corriente de gas oxidante a 600-900°C, lo que le otorga una superficie porosa de 900 a 3500 m²/g a la cual se unirán las sustancias con las que se ponga en contacto.

Actúa absorbiendo las sustancias que se hallan en la luz gastrointestinal, impidiendo la absorción de las mismas y su consiguiente paso a la circulación general. Es eficaz para absorber gran cantidad de tóxicos vegetales e inorgánicos así como también numerosos fármacos.

Se puede administrar en dosis repetidas (CA seriado) en sustancias que tienen circulación enterohepática, como por ejemplo aspirina, fenobarbital, carbamazepina, teofilina, antidepresivos tricíclicos, DAPS (sulfonas), talio, amatoxinas, superwarfarínicos, quinina, etc.

No absorbe, o lo hace pobremente, las siguientes sustancias: ácidos o álcalis, hierro, litio, cianuro, boratos, bromatos, ioduros potasio, etanol, metales pesados, hidrocarburos, malation, metanol, etilenglicol y dietilenglicol. Hay que tener en cuenta en las sustancias más tóxicas, que a pesar de que algunas sean pobremente absorbidas, esta pequeña cantidad que se rescata podría cambiar el pronóstico del paciente (por ejemplo cianuro, metanol, etilenglicol, malation entre otros).

Entre los efectos adversos que puede presentar más frecuentemente se encuentran los vómitos, la constipación, eliminación de heces negras. Puede aparecer broncoaspiración como complicación de los vómitos, y obstrucción intestinal como complicación de la constipación. Para evitar estos sucesos, es primordial evaluar anteriormente al paciente, identificando el posible riesgo que poseen los mismos de realizar la complicación.

Está contraindicado en la ingestión de cáusticos (puede inducir vómitos y aumentar las lesiones esofágicas, así como también enmascara las lesiones gastroesofágicas durante la endoscopia), en la ingestión de hidrocarburos (puede producir vómitos con la consiguiente broncoaspiración), en ausencia de

ruidos hidroaéreos o signos de obstrucción intestinal, perforación o peritonitis, riesgo de hemorragia gastrointestinal y cirugía reciente.

Si hay depresión del sensorio hay que tener la precaución de proteger la vía aérea, para evitar el riesgo de broncoaspiración.

Hay que evitar la administración oral simultánea con JI o con antidotos.

Se administra por vía oral, siendo la dosis ideal 10 gramos de carbón por cada gramo de sustancia ingerida. Si se desconoce la cantidad exacta ingerida, se puede administrar 50 a 100 gramos en el adulto y 25 a 50 gramos en niños mayores de 1 año. En menores de dicha edad es útil dar 1 gramo por kilo de peso del paciente. Se debe diluir en la cantidad necesaria de agua como para que el paciente lo acepte bien, o para que pase por la sonda correctamente. Algunos autores aconsejan la dilución en jugos y gaseosas para mejorar la palatabilidad, y por más que se disminuya con ello la superficie de absorción del carbón, se lograría una mejor dosis efectiva. Esto sería una posible solución a la tan difícil situación que ocurre en la práctica diaria de administrar el CA a pacientes menores, sin que se derrame o que el paciente lo rechace, escupiéndolo.

Otras sustancias que se pueden utilizar como absorbentes son:

- La bentonita y la tierra de batán (*fuller earth* en inglés) son diferentes tipos de arcillas utilizadas en la ingesta de paraquat o diquat.
- La colestiramina es una resina de intercambio iónico utilizada en la ingesta de glucósidos cardíacos, fenobarbital, warfarina, lindano, metotrexate, lorazepam e hipercalcemia inducida por vitamina D.
- El almidón de maíz es útil como absorbente del yodo y sus derivados.
- El poliestiren-sulfonato sódico es también una resina de intercambio iónico utilizada en la ingesta de talio y litio, así como también en las intoxicaciones que produzcan hiperpotasemia.
- El gluconato de calcio se indica en los pacientes que han ingerido ácido oxálico (sal de limón) o fluoruros. También se usa el gel en los casos de exposición cutánea a ácido fluorhídrico.

4. Administración de catárticos

Teóricamente, estas sustancias aumentan el tránsito intestinal disminuyendo el tiempo de permanencia de los tóxicos en el mismo, aunque no hay estudios controlados que demuestren que la administración de estas sustancias mejore el pronóstico de las intoxicaciones.

El más utilizado es el hidróxido de magnesio (*leche de magnesia*), que actúa favoreciendo la evacua-

ción a través de la retención osmótica de líquidos en la luz intestinal. Se administran 15-30 ml en niños y 30-60 ml en adultos. Otra sustancia que también puede ser de utilidad es el sorbitol.

Se pueden utilizar luego de la administración de CA (una hora después) para disminuir el tiempo de permanencia en el intestino del complejo carbón-tóxico, y también en ingestiones de compuestos sólidos (por ejemplo, bolas de naftalina, pilas botón, etc.)

Las contraindicaciones son: ausencia de ruidos hidroaéreos gastrointestinales, cirugía digestiva reciente, evidencia de obstrucción intestinal, sangrado gastrointestinal, perforación o peritonitis, trastornos hidroelectrolíticos preexistentes, diarrea, intolerancia a la fructosa (para el sorbitol), insuficiencia renal (principalmente los laxantes que contienen magnesio), menores de un año, ingesta de cáusticos.

Algunos de los efectos indeseables que podemos encontrar son náuseas, vómitos, diarrea, deshidratación, trastornos electrolíticos, hipernatremia, hiperglucemia, acidosis láctica, edema y fiebre. Éstos suelen ocurrir en mayor frecuencia con el uso de sorbitol.

Otros laxantes que se podrían utilizar son el citrato de magnesio, el manitol y el aceite de ricino (para la intoxicación por talio), aunque en éstos aumentan los efectos adversos y disminuiría la ya dudosa efectividad.

5. Lavado gastrointestinal

Consiste en la administración por vía oral de una solución electrolítica de polietilenglicol (vehículo que impide la absorción de electrolitos) con el fin de eliminar con las heces sustancias pobremente absorbidas por el CA (hierro, otros metales pesados y litio), preparaciones de liberación prolongada, *body packers* (contrabandistas de droga dentro de su intestino) asintomáticos, pilas y cuerpos extraños.

Se contraindica este procedimiento si existe íleo, perforación y/o sangrado gastrointestinal, peritonitis, ingesta de corrosivos o coingesta de elementos cortantes.

Los efectos adversos pueden ser: ectopía ventricular, urticaria de contacto no inmunológica e inmunológica, dermatitis de contacto, acidosis metabólica e hipercalcemia. También náuseas, diarrea, sensación de distensión abdominal, edemas, vómitos y trastornos del gusto. No hay riesgo de deshidratación porque la solución es isotónica.

Se administra la sustancia preparada dándosela a beber al paciente o por sonda nasogástrica u orogástrica a razón de 15 a 60 ml/kg/h en menores de 5 años, y 1 a 2 l/h en adultos y niños mayores. Se realiza durante 5 horas o hasta que el efluente sea claro o hasta que la Rx revele que se ha eliminado la sustancia si ésta era radiopaca.

Con todas estas medidas podremos impedir en forma satisfactoria la absorción de la sustancia tóxica, ya sea por vía oral, inhalatoria o cutánea. Pero una vez que la sustancia ha ingresado al organismo, a causa de una consulta tardía o por la administración parenteral, trataremos de actuar alterando la distribución, aumentando o disminuyendo la metabolización (por ejemplo, si tenemos un metabolito tóxico) y/o mejorando la excreción de la sustancia involucrada.

Los siguientes métodos son útiles en este último objetivo, recordando *siempre* las características de la sustancia, para así poder utilizar el procedimiento más idóneo en la situación que nos ocupa.

Diuresis forzada: Deberá mantenerse al paciente con una buena hidratación, con el objetivo de lograr una diuresis de 1 ml/kg/hora, con control estricto de ingresos y egresos (balance hídrico). Si es necesario se indicarán como diuréticos furosemida o manitol. Se tendrá especial precaución en quienes padezcan de una cardiopatía, patología renal o pulmonar previa.

Variaciones del pH: En algunas circunstancias puede resultar conveniente la acidificación (aunque la orina es naturalmente ácida) o alcalinización de la orina (agregado de bicarbonato de sodio a la hidratación parenteral).

Hemodiálisis: Su utilidad depende del volumen de distribución de la sustancia química (tiene que ser bajo), concentración del tóxico en sangre en relación a la carga total en el cuerpo, unión a proteínas (las sustancias que se fijan en gran porcentaje a las proteínas plasmáticas son pobremente dializadas), velocidad de disociación de sus sitios de fijación, peso molecular (menor de 600 Dalton). Son sustancias dializables el metanol, el etilenglicol, los salicilatos, el litio, el fenobarbital, el ácido bórico, etc.

Las indicaciones son pacientes con agravamiento progresivo, con manifestaciones de insuficiencia renal y/o con trastornos graves del equilibrio hídrico y ácido-base.

Son candidatos a diálisis en etapas tempranas pacientes con cardiopatías, nefropatías, neuropatías y embarazadas.

Diálisis peritoneal: De poco valor en la mayoría de las intoxicaciones. Indicación selectiva en niños. Puede complicarse con perforaciones intestinales, peritonitis, alteraciones hidroelectrolíticas, etc.

Hemoperfusión: Consiste en pasar la sangre a través de una columna de CA o resina adsorbente. Puede eliminar compuestos fijos a proteínas, con peso molecular mayor a 600 Dalton y más liposolubles que

la hemodiálisis. Se puede utilizar en la intoxicación por *Amanita Falloides*, por tetracloruro de carbono, paraquat, fenitoína, etc.

Puede complicarse con plaquetopenia por atrapamiento con los trastornos hemorrágicos consecuentes, hipotensión, hipotermia, infecciones, etc.

Plasmaféresis: Es un procedimiento que separa las células sanguíneas del plasma. Éste es reemplazado por una solución de cristaloideos, los cuales se reinfunden junto a las células sanguíneas en el paciente. Elimina la sustancia tóxica a expensas de varias proteínas plasmáticas del paciente, lo que trae aparejado varias complicaciones.

Podría ser de utilidad en intoxicaciones por mercurio inorgánico, amanita, dapsona, teofilina, fenitoína, etc.

Por último, nos queda la posibilidad de administrar sustancias que por diversos mecanismos mejorarían el pronóstico de la intoxicación. A éstas se las denominan:

- **Antídotos.** Son sustancias químicas o biológicas que actúan directamente sobre el tóxico o veneno y lo inactivan. Ej.: sueros antivenenos.
- **Antagonistas.** Actúan en forma opuesta a la sustancia que se quiere antagonizar (toxicodinamia). Ej.: acetilcolina-atropina; opiáceos-naloxona.
- **Quelantes.** Se unen a la sustancia formando un complejo estable y más fácil de eliminar (quelato). Ej: EDTA- plomo, BAL- mercurio/arsénico.
- **Activadores-inhibidores enzimáticos.** Ej.: oximas en la intoxicación por COFA, fomepizol como inhibidor del alcohol dehidrogenasa en el tratamiento de intoxicaciones por metanol y etilenglicol.
- **Competidores enzimáticos:** Utilizan la misma vía metabólica. Ej.: etilterapia en las intoxicaciones por alcohol metílico, etilenglicol, dietilenglicol, siendo el resultado un bloqueo enzimático que impide la formación de metabolitos tóxicos.

Monóxido de carbono

El monóxido de carbono (CO) es un gas que se produce de la combustión incompleta de partículas orgánicas. Tiene la particularidad de ser incoloro, inodoro, insípido y no irritante (no se ve, no se huele, no posee sabor). Esto es de fundamental importancia ya que una persona *no es capaz* de darse cuenta por sí sola si está en presencia de este gas o no.

Entre las fuentes de producción de CO que causan intoxicación más frecuentemente podemos citar a los incendios, vehículos de combustión, hornos, hornallas, calefactores y estufas, calefones, braseros y asadores, cigarrillos, etc.

En nuestra experiencia, es bien típica la intoxicación en invierno producto de la utilización de calefones y estufas en mal estado o instalados deficientemente.

Toxicocinética

El CO penetra a nuestro organismo por vía inhalatoria. Una vez en la sangre, se une a la hemoglobina de los eritrocitos con una afinidad aproximadamente de 230 a 270 veces mayor que el oxígeno, formando un complejo llamado carboxihemoglobina (COHb).

La vida media de la COHb es de 320 minutos respirando aire ambiental, siendo la única vía de eliminación del CO la respiración.

Mecanismo de acción

La principal característica de la COHb es que no transporta oxígeno, inhibiendo además la liberación normal de oxígeno de las moléculas de oxihemoglobina (O₂Hb) restantes.

El CO también se une de forma reversible a la mioglobina de los músculos (forma carboximioglobina), al citocromo P450, y a las hidroxidrogenasas.

Todo esto produce un cuadro de hipoxia tisular generalizado.

Intoxicación aguda

Cuadro clínico

Los síntomas van a depender de la concentración de COHb en sangre y son característicos de la hipoxia:

- 10 al 20% - leve cefalea y vasodilatación cutánea;
- 20 al 30% - cefalea pulsátil;
- 30 al 40% - cefalea intensa, debilidad, mareos, visión borrosa, náuseas, vómitos, colapso;
- 40 al 50% - síntomas anteriores más intensos, taquipnea, taquicardia;
- 50 al 60% - se agrega respiración de Cheyne Stokes, coma con convulsiones intermitentes;
- 60 al 70% - coma, convulsiones, depresión cardíaca y respiratoria;
- Mayor a 70% - muerte.

Hay que destacar que existe una amplia variación individual entre los síntomas de la intoxicación por CO y su correlación con la concentración de COHb.

Pueden encontrarse también lesiones cutáneas, sudoración, hepatomegalia, hemorragias, hipertermia, leucocitosis, rabdomiólisis, albuminuria y glucosuria, infarto miocárdico.

En pacientes que tengan un metabolismo más intenso, el cuadro clínico será más notorio (por

ejemplo niños, mascotas, etc.), así como también en pacientes con patologías previas (por ejemplo anemias, cardiopatías, EPOC, etc.). Es de particular importancia la mujer embarazada, ya que una leve intoxicación con CO de la madre, puede llegar a dañar de manera severa al feto. Esto ocurre por el mayor metabolismo del feto y porque, además, la hemoglobina fetal tiene una afinidad 500 mayor por el oxígeno que la hemoglobina normal.

El paciente podrá manifestar síntomas neurológicos durante 2 a 4 semanas luego del episodio agudo, tales como mutismo, apatía, amnesia, cefaleas, alteraciones visuales, incontinencia de esfínteres, ataxia, apraxia, disartria, etc. Como secuela es muy frecuente la aparición de trastornos neuropsiquiátricos (llegando al 40% en algunos estudios), entre los que se encuentran trastornos de la personalidad, trastornos de la afectividad, demencia, trastornos extrapiramidales y psicosis entre otros.

Diagnóstico

El punto principal para diagnosticar una intoxicación por CO es saber sospecharla. El diagnóstico de certeza lo da el dosaje de COHb en sangre. Hay que tener en cuenta cuándo fue tomada la muestra, para así poder correlacionar correctamente los síntomas con la concentración de COHb.

También se deben realizar al ingreso: hemograma completo, glicemia, TGO-TGP, CPK-MB, estado ácido-base, uremia, creatininemia, orina completa con sedimento. Es siempre conveniente efectuar una Rx de tórax y monitoreo cardíaco.

Es característico el color rojo cereza que le confiere la COHb a la sangre, lo cual le da a los cadáveres un color rubicundo.

Tratamiento

El tratamiento inicial es retirar al paciente del lugar de exposición y administrarle oxígeno a medida que se le realiza la evaluación primaria.

El oxígeno al 100% con máscara perfectamente ajustada a la cara disminuye la vida media de la COHb a 80 minutos.

También se puede utilizar oxígeno hiperbárico, que disminuye la vida media de la COHb a 25 minutos aproximadamente. Éste último, a pesar de ser discutido, estaría indicado en embarazadas, niños de 0 a 3 años, mayores de 65 años, pacientes con pérdida de conciencia, convulsiones, hipertonías, déficit sensitivo-motor, persistencia de cefalea luego de 4 horas con oxígeno al 100%.

Aparte del oxígeno es esencial el tratamiento de sostén y sintomático, y el reposo absoluto por quince

días posteriores al episodio. Son útiles los diuréticos osmóticos para el tratamiento de la cefalea. También se deberá interconsultar con neurología, oftalmología, cardiología y psiquiatría, y realizar control clínico a largo plazo.

Intoxicación crónica

En este apartado hablaremos de la intoxicación crónica por CO, la cual seguramente está subdiagnosticada y probablemente no se le dé la importancia que se merece.

Se define como la exposición durante largo tiempo a concentraciones bajas de CO en el aire inspirado, siendo afectados los fumadores, los cocineros y los asadores (principalmente en ambientes cerrados), los que trabajan con calderas, agentes de tránsito, trabajadores industriales, etc.

Los síntomas son cefaleas, mareos, somnolencia, fatiga, náuseas, alteraciones visuales, alteración de la memoria, irritabilidad, trastornos de la personalidad, psicosis. También puede haber mayor desarrollo de aterosclerosis.

El tratamiento es preventivo, eliminando la fuente de producción o la exposición del paciente.

No queremos dejar de remarcar la importancia de prevenir esta intoxicación, sea aguda o crónica, así como también la ejecución de un tratamiento rápido, oportuno y correcto, ya que esto evitaría las altamente discapacitantes secuelas neuropsiquiátricas.

Hidrocarburos

Los hidrocarburos son sustancias químicas orgánicas que contienen en su estructura basal una cadena de carbono enlazada a átomos de hidrógeno.

Se dividen en dos clases principales: alifáticos y aromáticos.

Los *hidrocarburos alifáticos* poseen una estructura lineal, no cíclica, por lo que también son llamados de cadena abierta. Esta cadena puede variar en su longitud, siendo éste el factor principal que le da las características fisicoquímicas propias a cada sustancia. A su vez, los hidrocarburos alifáticos se pueden subdividir en los que contienen el número máximo de átomos de hidrógeno que pueden unirse con la cantidad de átomos de carbono presentes, que son denominados saturados (alcanos), y los que presentan dobles o triples enlaces carbono-carbono, siendo llamados insaturados (alquenos, alquinos).

Por otro lado, los *hidrocarburos aromáticos* (de cadena cerrada o cíclicos) son compuestos insaturados que contienen uno o más anillos bencénicos. Éstos son anillos compuestos por una cadena de seis átomos de carbono unida por sus extremos, forman-

do un hexágono. Este anillo es lo que les da el olor dulzón característico a todos estos compuestos.

A estas sustancias, se les suma un tercer grupo, los *hidrocarburos halogenados*. Éstos se forman cuando se sustituye uno o más átomos de hidrógeno por átomos de halógenos (flúor, cloro, bromo, yodo y astato), siendo productos de variada toxicidad. El manejo de las intoxicaciones por los mismos es materia del especialista.

Como podremos ver, los hidrocarburos están compuestos por una cantidad enorme de sustancias, las cuales tienen similitudes y diferencias entre sí. Aquí consignaremos brevemente sobre las que causan un mayor número de intoxicaciones en la actualidad.

Intoxicación aguda

Para hacerlo más didáctico, los describiremos según su estado físico a temperatura ambiente.

Hidrocarburos gaseosos

Entre los hidrocarburos gaseosos saturados encontramos al metano (gas del pantano), al etano, al propano y al butano (gas natural). Éstos poseen una cadena de carbonos corta (menor o igual a 4 carbonos). Ingresan a nuestro organismo por vía inhalatoria, desplazando al oxígeno y disminuyendo su concentración ambiental, lo que provoca una hipoxia anóxica (el butano puede llegar a deprimir el SNC). El tratamiento consiste en retirar al paciente del ambiente contaminado, administrar oxígeno y sostener las funciones vitales.

Hidrocarburos líquidos

Dentro de este grupo se encuentran los hidrocarburos con cadenas mayores a 4 carbonos. Los compuestos más conocidos son la gasolina, la nafta, el querosén, el aguarrás, el thinner, la bencina, el combustible, los aceites lubricantes y la vaselina, entre otros. Vale la pena aclarar que estos productos *son mezclas de hidrocarburos*, siendo todos productos derivados del petróleo. Se separan según su punto de ebullición (destilación). Por ejemplo, el querosén comprende a todos los hidrocarburos que estén entre 170 y 290 °C, variando la cantidad de hidrocarburos alifáticos o aromáticos según el origen del petróleo y el método de destilación.

Si ingresan por vía inhalatoria en altas concentraciones pueden producir euforia pasajera, cefaleas, náuseas, vértigo, mareos, ataxia, incoordinación motora, somnolencia, desorientación, pudiendo llegar al coma y convulsiones en casos graves. El tratamien-

to es retirar al paciente de la fuente de exposición y resolver los síntomas.

Por vía cutánea o mucosa estas sustancias son irritantes.

Cuando la vía de ingreso es gastrointestinal, cobran importancia las características principales de los hidrocarburos: la baja tensión superficial, la baja viscosidad y la alta volatilidad. La absorción por mucosa gastrointestinal es pobre, llegando a producir signos de depresión del SNC ingestas mayores a 1-2 ml/kg (alrededor de medio vaso en adulto estándar). El problema es la posible *aspiración broncopulmonar* que, por las tres características antes mencionadas, puede llegar a producir una neumonitis química de jerarquía, siendo letal la aspiración de aproximadamente 1 ml de hidrocarburo. El cuadro clínico está compuesto por los siguientes signos y síntomas:

- Neurológicos: similares a los descritos anteriormente por vía inhalatoria.
- Gastrointestinales: náuseas, vómitos (que complican el cuadro), pirosis, diarrea.
- Cardíacos: estos productos sensibilizan al miocardio a las catecolaminas, por lo que predispone a arritmias que pueden llegar a ser mortales.
- Renales: raramente albuminuria y hemoglobinuria.
- Hematológicos: leucocitosis y raramente hemólisis.
- Respiratorios: tos, neumonitis, neumonía, neumatocele, derrame pleural, edema agudo de pulmón.
- Otros: fiebre, metahemoglobinemia.

Muchos de estos síntomas, e incluso otros no descritos, pueden llegar a encontrarse por los contaminantes existentes, ya que estas sustancias no son puras en general.

El diagnóstico se hace por el antecedente toxicológico. Se deberá realizar Rx de tórax, ECG y exámenes de laboratorio con hemograma completo, función renal y gases en sangre principalmente.

El tratamiento es sintomático y de sostén. Las medidas de decontaminación interna están contraindicadas por el peligro de broncoaspiración que conllevan. En el caso del carbón activado, además de los posibles vómitos, se ha demostrado que absorbe pobremente estos compuestos. Si es necesario puede llegar a realizarse el lavado gástrico con protección de la vía aérea cuando la toxicidad del producto lo justifique. Hay que tener en cuenta que los hidrocarburos pueden ser vehículo de sustancias más tóxicas, así como también la posible y frecuente coingesta de otras sustancias.

Una vez confirmada la neumonía bacteriana, se puede comenzar con tratamiento antibiótico.

No está demostrado el beneficio del uso de corticoides, y se deben utilizar con precaución los fármacos adrenérgicos por la predisposición a las arritmias (evaluar la relación riesgo-beneficio).

Intoxicación crónica

El contacto cutáneo crónico, como ocurre frecuentemente en las exposiciones laborales, puede ocasionar dermatitis de contacto y eczemas. El tratamiento es con corticoides locales y cese de la exposición.

La exposición inhalatoria a estos productos puede ser de causa laboral o por abuso. La primera es muy frecuente en nuestra región, ya que los hidrocarburos son ampliamente utilizados en la industria como desengrasantes, solventes, vehículos de otras sustancias, combustibles, etc. y, por su alta volatilidad, la presencia en el aire de éstos es frecuente. La segunda forma de exposición es, tristemente, como sustancia de abuso. Ello ocurre principalmente en adolescentes (y niños en aumento). Se los llama *sniffers* y lo que buscan es el efecto tipo embriaguez que producen estas sustancias. Se los puede ver en la vía pública inhalando dentro de una bolsa o un recipiente cerrado en donde hay pegamento o un trapo embebido en combustible, por ejemplo. Como dijimos anteriormente, estos compuestos son mezclas de sustancias, por lo que estos chicos se exponen a un riesgo importante para su desarrollo neurológico (por ser sustancias altamente liposolubles) y para su salud en general.

A continuación expondremos sucintamente las características particulares de los hidrocarburos más importantes en dichas circunstancias, sin olvidar los cuadros agudos descritos anteriormente.

- **n-Hexano** (alifático saturado): Produce polineuropatía sensitivo-motora.
- **Benceno** (aromático): Es mielotóxico, lo que puede producir una pancitopenia en casos severos. Aisladamente se puede deprimir una serie sola. También está probada su carcinogenicidad, produciendo leucemias mielógenas y linfomas no Hodkin.
- **Tolueno** (aromático): También llamado metilbenceno. Puede causar alteraciones gastrointestinales, hepatopatías, tubulopatía renal proximal y distal, ataxia, temblores (por afectación cerebelosa), alteración del comportamiento, demencia, encefalopatía. Podría estar relacionado con polineuropatías.
- **Xileno** (aromático): También llamado dimetilbenceno. Similar toxicidad que el tolueno.

El tratamiento en estos casos es cesar la exposición y tratar los daños resultantes, pudiendo éstos ser de carácter irreversible en ciertos casos.

Plaguicidas

En este capítulo desarrollaremos algunas consideraciones sobre los controvertidos plaguicidas.

Sería más correcta la denominación de **fitosanitarios**, cuya definición expresa: "Son sustancias químicas (o mezclas de las mismas) y/o elementos biológicos destinados a la prevención, destrucción y/o control de plagas, que merman o dañan la producción, elaboración, almacenamiento, transporte o comercialización de alimentos, productos agrícolas y de la madera. También controlan vectores y parásitos de enfermedades humanas y animales".

Como podemos ver, estas sustancias son útiles y necesarias para nuestro desarrollo, aunque es fundamental tener en cuenta el uso *correcto* y *seguro* de las mismas.

A continuación describiremos las sustancias utilizadas con más frecuencia en nuestro medio.

Insecticidas

1. Compuestos Organoclorados

Los plaguicidas organoclorados fueron los más utilizados en el mundo, en zonas rurales, agrarias e inclusive en productos de uso doméstico. Debido a su alto poder residual, permanecen en el ambiente durante muchos años.

El aldrín, el dieldrín y el endrín se han prohibido debido a que poseen gran poder residual y toxicidad.

El DDT fue el de mayor utilización. Además de provocar contaminación ecológica ha generado resistencia en la mayoría de los insectos, por lo tanto en la actualidad su poder como insecticida es mínimo.

Al día de hoy se pueden encontrar el endosulfán, de menor persistencia en el medio ambiente y cada vez más restringido en el uso agrícola, y el lindano (isómero gamma del hexaclorociclohexano) utilizado como ectoparasiticida (pediculosis y escabiosis) en humanos.

Todos los compuestos organoclorados poseen un mecanismo de acción tóxica y una toxicocinética similar en el ser humano.

Toxicocinética

Los organoclorados se absorben por vía oral e inhalatoria. La penetración por la piel es mínima si ella se halla intacta.

Una vez en la circulación, debido a su gran liposolubilidad, se van depositando y acumulando en el tejido graso por muchos años. Están referidas algunas intoxicaciones agudas tras el adelgazamiento brusco, lo cual originaría niveles altos de estos compuestos en sangre. Esta reserva en las grasas es la responsable de la biomagnificación (persistencia y acumulación en la cadena alimentaria).

La mayoría de ellos son metabolizados en el hígado formando metabolitos que pueden ser activos, pudiendo ocasionar una inducción del sistema miosomal hepático.

Estos compuestos se liberan muy lentamente del tejido graso, siendo eliminados por el riñón. También atraviesan la placenta y se eliminan por la leche materna.

Mecanismo de acción

Interfieren en la transmisión axónica de los impulsos nerviosos aumentando la permeabilidad de los canales de sodio, lo cual incrementaría la excitabilidad neuronal, principalmente en el SNC.

Cuadro clínico

La intoxicación aguda está caracterizada por parestias en la lengua y labios que pueden extenderse a los miembros superiores, fasciculaciones musculares, temblores, excitabilidad, ataxia, desorientación, convulsiones generalizadas y mioclonías, pudiendo llegar al coma y la muerte por depresión del SNC y/o fibrilación ventricular.

Las manifestaciones gastrointestinales casi siempre preceden a estos síntomas si hubo ingesta del producto y consisten en náuseas, vómitos y diarreas; también pueden presentarse tos, broncoespasmo, bradipnea y apnea si la exposición fue por vía inhalatoria. Las manifestaciones en la piel se deben casi siempre a fenómenos de dermatitis de contacto y alérgicos, pudiendo provocar cloroacné en casos severos crónicos.

Estos compuestos podrían considerarse disruptores hormonales en exposición crónica, lo cual significa que alterarían de alguna forma (¿inducción hepática?) el sistema endocrino, produciendo efectos deletéreos sobre el crecimiento, desarrollo y reproducción de animales y humanos. Esto y la posible carcinogenicidad están siendo estudiados actualmente.

A largo plazo también se pueden presentar hepatotoxicidad, nefrotoxicidad y trastornos hematológicos.

Tratamiento

Se deberán realizar las medidas de decontaminación interna, según lo referido en la primer sección. Hay que tener en cuenta que muchas de estas sustancias pueden estar formuladas con hidrocarburos, por lo que se evaluará la relación riesgo-beneficio y se actuará en consecuencia.

El cuadro clínico se tratará sintomáticamente (diazepam para las convulsiones) y se realizará tratamiento de sostén.

Se puede solicitar el dosaje de organoclorados en orina y sangre para confirmar el diagnóstico.

Se debe indicar una dieta libre de grasas durante una semana en todos los casos.

2. Compuestos Organofosforados (COFA)

Los insecticidas organofosforados están ampliamente difundidos en nuestro medio. Se los puede encontrar en productos de uso doméstico, como por ejemplo el DDVP, el clorpirifós, el fenitrotión, y en productos de uso agrícola.

Algunos nombres de estos compuestos son malatión, paratión, fentión, metilparatión, monocrotofós, metamidofós, dimetoato, diazinón, entre otros.

Toxicocinética

Se absorben bien por cualquier vía.

La vida media de los compuestos organofosforados y de sus productos de biotransformación, es decir, de conversión metabólica, es relativamente corta. Dicho proceso de transformación se lleva a cabo mediante la presencia de enzimas oxidasas, hidrolasas y glutatión-S-transferasas, principalmente hepáticas y puede dar como resultado metabolitos más tóxicos.

La eliminación de los organofosforados es rápida y tiene lugar por la orina y, en menor cantidad, por heces y aire expirado. Su máxima excreción se alcanza a los dos días; luego disminuye rápidamente.

Mecanismo de acción

Inhiben de forma irreversible la pseudocolinesterasa (colinesterasa sérica o plasmática) y la colinesterasa eritrocitaria (verdadera), lo que provoca un aumento desmedido de la acetilcolina en el organismo. Algunos COFA inhiben también la esterasa neuropática, de la cual hablaremos más adelante.

Cuadro clínico

El intervalo de tiempo en la intoxicación aguda entre la exposición al COFA y la aparición de los primeros síntomas varía entre 5 minutos y 24 horas, dependiendo del tipo, la cantidad y la vía de entrada. Usualmente comienza a las pocas horas. Se manifiesta con un cuadro de tipo colinérgico, siendo los signos y síntomas los siguientes:

- **Muscarínicos:** náuseas, vómitos, cólicos abdominales, diarrea, micción involuntaria, miosis, visión borrosa, sudoración, sialorrea, rinorrea, broncorrea, tos, broncoconstricción, bradicardia.
- **Nicotínicos:** cefalea, hipertensión pasajera, mareo, palidez, taquicardia, mialgias, fasciculaciones, temblores, debilidad, parálisis.

- **SNC:** ansiedad, ataxia, irritabilidad, somnolencia, confusión, depresión de centros respiratorio y circulatorio, convulsiones, coma.

Este cuadro dura hasta que se regeneren las enzimas o hasta que se realice el tratamiento adecuado.

La depresión respiratoria, acompañada de las complicaciones ocasionadas por el aumento de las secreciones respiratorias, es la causa principal de muerte.

Existen, además, otros dos cuadros posibles que pasaremos a describir:

- **Síndrome intermedio:** Después de 24 a 96 horas de la intoxicación aguda, algunos pacientes desarrollan un cuadro de parálisis de los músculos proximales de las extremidades y de los flexores del cuello. El cuadro conlleva un riesgo de muerte si se afectan los músculos respiratorios. Usualmente si el tratamiento de sostén fue adecuado se recupera en 5 a 20 días sin secuelas.
- **Neuropatía retardada:** Luego de 1 a 4 semanas de la exposición al COFA, algunos de éstos pueden producir una neuropatía periférica sensitivo-motora. Esto parecería corresponder a la inhibición de la esterasa neuropática causada por los mismos. Se presentan calambres, sensación de quemadura y dolor sordo o punzante simétrico en pantorrillas y menos frecuente en tobillos y pies; parestesias en pies y piernas. Luego, debilidad de músculos peroneos, con caída del pie, seguida de disminución de sensibilidad al tacto, al dolor y a la temperatura en extremidades inferiores y en menor grado, en extremidades superiores y atrofia muscular. Después de un adecuado tratamiento de sostén, la recuperación se puede presentar entre 6 a 18 meses luego del inicio del déficit neurológico. En casos severos puede quedar algún tipo de secuela. Ha habido casos que no presentaron el antecedente de intoxicación aguda.

Diagnóstico

Está basado en el cuadro clínico, el antecedente de exposición y el descenso de la actividad de la colinesterasa eritrocitaria y de la plasmática (se dice que un descenso mayor al 25% del nivel normal es diagnóstico). También se pueden dosar COFA en sangre y orina.

De los dos tipos de colinesterasa, medir la actividad de la colinesterasa eritrocitaria sería lo ideal, puesto que es más específica e indicaría con mayor fiabilidad el grado de inhibición en las sinapsis colinérgicas. Sin embargo, medir la actividad de la colinesterasa plasmática es más fácil y accesible, por lo que habitualmente se realiza ésta en la práctica clínica.

La actividad de la colinesterasa plasmática persiste inhibida unas pocas semanas, al contrario de

la eritrocitaria que puede tardar de 1 a 3 meses en regenerarse.

Además de las pruebas de laboratorio ya señaladas, pueden efectuarse otras que contribuyen a definir, con mayor precisión, otras alteraciones presentes en este tipo de intoxicación tales como hipoxemia, acidosis metabólica, hiperglicemia, hiperkalemia, niveles disminuidos de TGO y TGP, aumento de gamaglobulina, trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinopenia, leucocitosis con neutrofilia y linfocitopenia; ésta última se presenta en intoxicaciones agudas.

Es importante tener en cuenta que la actividad de la colinesterasa plasmática puede estar descendida también en otras situaciones, como son hepatopatías, desnutrición, alcoholismo crónico, dermatomiositis, cáncer, embarazo, recién nacidos, grandes quemados, ciertas virosis y en cuadriplejias. Con respecto a la eritrocitaria, la pueden disminuir algunas anemias y ciertas enfermedades hematológicas.

Tratamiento

En principio hay que hacer la correspondiente descontaminación interna y/o externa del paciente. En este último caso, es de utilidad saber que las sustancias alcalinas inactivan a estos compuestos, por lo que el lavaje externo con agua bicarbonatada es recomendable.

Recordar *siempre* realizar las medidas generales de sostén.

No se deben esperar los resultados de laboratorio para comenzar con el tratamiento. Éste se realiza con atropina, un antagonista competitivo de los receptores muscarínicos. Este fármaco se utiliza *solamente* si el paciente está con síntomas. Se debe administrar la suficiente cantidad como para mantener al paciente sin síntomas muscarínicos y con signos de atropinización leves, como son la midriasis, la sequedad de piel y mucosas y una frecuencia cardíaca de 100 latidos por minuto.

Los reactivadores de la colinesterasa (oximas) son los antidotos específicos de estas intoxicaciones, siendo el utilizado en nuestro medio la pralidoxima. Ésta es útil para combatir los síntomas nicotínicos y muscarínicos severos, aunque su acción mayor es a nivel neuromuscular. El mecanismo de acción de las oximas consiste en reactivar la colinesterasa mediante la eliminación del grupo fosfato de la misma. Esto debe ocurrir antes de pasadas las 36 horas de la intoxicación, ya que luego de ese plazo la unión COFA-colinesterasa literalmente envejece, siendo imposible reactivar la enzima. Es inefectivo para algunos organofosforados tales como dimefox, dimeotoato, schradan y metildiazinon. La administración EV muy rápida puede producir taquicardia, náuseas,

vómitos, cefalea, mareos, laringoespasmos, bloqueo neuromuscular, visión borrosa e hiperventilación. En pacientes con miastenia grave puede desencadenar una crisis miasténica. Si hay convulsiones se puede administrar diazepam.

3. Carbamatos

Éste es un grupo de sustancias con características generales similares a los COFA. Los más utilizados son el aldicarb, carbarilo, carbofuram, metiocarb, metomil, propoxur.

Son inhibidores de la colinesterasa, pero a diferencia de los COFA, lo hacen de forma reversible liberando la enzima en 24 a 48 horas.

Para realizar el diagnóstico, la medición de la actividad de las colinesterasas no es tan fiable, ya que la reactivación de la enzima ocurre tanto *in vivo* como *in vitro*.

Se pueden dosar carbamatos y sus metabolitos en sangre y orina.

El tratamiento no difiere del de los COFA, a excepción de las oximas, que están *contraindicadas* en esta intoxicación.

4. Piretroides

El piretro es un extracto que deriva de las flores del crisantemo. Los piretroides son insecticidas sintéticos químicamente similares y derivados de las piretrinas naturales, pero más estables.

Por su baja toxicidad para el ser humano y su baja persistencia en el medio ambiente, este grupo de sustancias ha tomado un papel protagónico como plaguicida doméstico y agrícola.

Los más conocidos son permetrina (usado como ectoparasiticida en humanos), cipermetrina, deltametrina, tetrametrina, lambdacialotrina, aletrina, fenvalerato, entre otros.

Toxicocinética

La absorción a través de la piel sana es casi despreciable. En casos de ingesta la absorción es baja, teniendo a su vez un alto efecto del primer paso. Esta alta metabolización hepática produce metabolitos inactivos que son eliminados por orina. Por vía inhalatoria también es pobre su absorción.

Mecanismo de acción

Actúan sobre el canal de sodio de la bomba sodio-potasio de la membrana neuronal, aumentando la permeabilidad del sodio durante la fase de recuperación del potencial de acción de las neuronas. Algunos también afectan la permeabilidad de la membrana al cloro actuando sobre los receptores GABA.

Cuadro clínico

Va a depender de la vía de ingreso. El contacto cutáneo provoca parestesias e irritación locales. Cuando se inhala puede aparecer rinitis, congestión nasal, ardor y/o prurito faríngeo, sialorrea, tos, broncoespasmo. En casos de ingestión son frecuentes las náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. Cuando se logran concentraciones tóxicas en sangre (ocurre raramente) se presentan temblores, incoordinación, ataxia, hiperreflexia, debilidad, parestesias, convulsiones y coma.

Es importante saber que estas sustancias producen frecuentemente cuadros de hipersensibilidad, pudiendo éstos complicar los síntomas anteriores, así como también provocar reacciones alérgicas severas en pacientes predispuestos. Hay que tener especial precaución con los pacientes asmáticos.

Diagnóstico

Se realiza con el cuadro clínico y con el antecedente de exposición. En ciertos casos se pueden dosar piretroides y sus metabolitos en sangre y orina.

Tratamiento

Se deberá realizar la decontaminación interna y/o externa, según corresponda. En casos sintomáticos se deberán tratar los mismos. Esta intoxicación no posee antídoto. En las ingestas accidentales de pequeñas cantidades, tener presente que estas sustancias (al igual que muchos otros plaguicidas) pueden estar formuladas con hidrocarburos.

Rodenticidas

Se les llama de esta manera a las sustancias destinadas a eliminar pequeños roedores (ratas, ratones, etc.) las cuales son ampliamente utilizadas en los domicilios.

1. Anticoagulantes

En la actualidad se utilizan como rodenticidas los anticoagulantes derivados de la hidroxycumarina, como son brodifacoum, bromadiolone, difenacoum, coumatetralil, difetialone (también llamados superwarfarínicos) y los derivados de la indandiona como clorfacinona, difacinona, pindona.

Toxicocinética

Se absorben bien por vía gastrointestinal. Tienen metabolismo hepático y se eliminan por bilis y orina. Los superwarfarínicos tienen una vida media larga tras una ingesta única (por ejemplo de 20 días para el brodifacoum).

Mecanismo de acción

Inhiben la síntesis hepática de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. Éstos son el factor II (2, protrombina), el VII (7, factor tisular), el IX (9), el X (10), la proteína S y la proteína C.

Cuadro clínico

Comienza luego de 12 a 96 horas de latencia (según el compuesto) con hemorragias diversas.

Diagnóstico

Se realiza con la historia de exposición al tóxico, las manifestaciones clínicas si las hubiera y los análisis de laboratorio. Es recomendable realizar la determinación seriada del Tiempo de Protrombina (TP) a las 24, 48, 72 horas luego de la ingesta y a la semana del último control, siendo éste el parámetro más sensible para detectar alguna alteración.

Tratamiento

Realizar las medidas de decontaminación interna, siendo el carbón activado sumamente efectivo para adsorber estas sustancias. En ingestas copiosas se puede realizar de forma seriada.

En caso de alteraciones en el laboratorio o de presencia de hemorragias, se deberá administrar vitamina K1 (fitomenadiona) en forma subcutánea o endovenosa hasta revertir el cuadro. Luego se podrá continuar por vía oral.

Si el sangrado es grave, se puede administrar plasma fresco como soporte.

No se recomienda hacer vitamina K1 profiláctica, ya que lo único que se logra es un retraso en el diagnóstico y un peor control.

Hay casos descritos de administración de vitamina K1 de hasta 6 a 12 meses continuos.

Herbicidas

Son plaguicidas destinados a eliminar las malezas y los yuyos que contaminan la cosecha.

1. Derivados del ácido fenoxiacético

En las plantas, estas sustancias imitan la acción de las hormonas que estimulan el crecimiento, alterando su metabolismo y su consiguiente crecimiento. En mamíferos, el mecanismo de acción tóxica no es bien conocido.

El más utilizado en nuestro medio es el 2,4-D (ácido 2,4 diclorofenoxiacético). Otro, el 2,4,5-T (ácido 2,4,5 triclorofenoxiacético), tiene restringido

su uso en muchas partes del mundo debido a sus propiedades teratógenas en animales de laboratorio, generadas por un contaminante que se forma durante el proceso de producción (las dioxinas). Este producto fue utilizado como desfoliante en las guerras de Corea y Vietnam, denominado *agente naranja* (*orange agent*), que era una mezcla del 2,4-D y el 2,4,5-T.

Toxicocinética

Los compuestos clorofenólicos se absorben bien a través del tracto gastrointestinal, de forma moderada por vía inhalatoria y pobremente por vía cutánea. No se almacenan en la grasa de manera significativa y la excreción ocurre casi totalmente por la orina. Aparte de que se presenta alguna conjugación de los ácidos, la biotransformación en el cuerpo es limitada. La excreción se incrementa en la orina alcalina.

Intoxicación

Los compuestos como el 2,4-D y sus homólogos, producen irritación local luego de la exposición cutánea; como así también irritación gastrointestinal con náuseas, vómitos y epigastralgias si la vía de ingreso fue la digestiva. La inhalación de los vapores puede causar una sensación de ardor e irritación de las vías aéreas superiores, pudiendo causar mareo o vértigo si es muy prolongada.

Las manifestaciones por intoxicación sistémica son vómitos, dolor torácico y abdominal, diarrea, cefalea, temblores, confusión mental, alteración del comportamiento, inconciencia, coma. Si la excreción urinaria del herbicida es efectiva, la conciencia se recupera a las 48-96 horas. Puede aparecer miotonía o debilidad muscular persistente que en casos graves puede llevar a la parálisis de los músculos respiratorios. Puede ocurrir arreflexia, hiperventilación y moderado aumento de la temperatura. En casos de ingestión de grandes cantidades es característica la acidosis metabólica, rigidez muscular, rabdomiólisis, mioglobinuria, insuficiencia renal aguda, trastornos cardíacos y hepáticos y en raros casos se han observado convulsiones.

En intoxicaciones crónicas, se pueden hallar en la zona expuesta áreas de depigmentación y reacciones alérgicas de contacto. También se han descrito casos de polineuropatía periférica.

Diagnóstico y Tratamiento

El diagnóstico se realiza con el antecedente de exposición y el cuadro clínico. Se deberá realizar el examen de laboratorio de rutina, con CPK, aldolasa,

gases en sangre. También se deberá realizar un ECG, por la posibilidad de aplanamiento o inversión de la onda T. Se pueden dosar los compuestos en sangre y orina.

El tratamiento de la intoxicación aguda, se basa en la descontaminación y observación de los pacientes para la aplicación del tratamiento sintomático.

La diuresis alcalina forzada parece ser un método que aumenta la eliminación del compuesto ácido 2,4-D.

2. Compuestos bupiridilos

Los herbicidas bupiridilos son el paraquat y el diquat. Nos expresaremos sobre el paraquat por ser el único que se utiliza en nuestro medio.

Mecanismo de acción

En presencia de oxígeno genera radicales libres los cuales provocan daño de la membrana celular por peroxidación de lípidos. Tiene también acción corrosiva local.

Clínica

La toxicidad de estos compuestos se puede manifestar por el ingreso a través de todas las vías, causando lesión de los tejidos donde toma contacto.

Causa lesión por contacto directo con la piel manifestándose por sequedad, fisuras, deformidades y pérdida de uñas. En casos más graves y por exposición prolongada, provoca la formación de ampollas y ulceraciones que pueden causar una absorción suficiente para provocar intoxicación sistémica. El contacto con las mucosas (por ejemplo nasal, ocular, etc.) provoca sangrado nasal, conjuntivitis severa, opacidad de córnea, siendo ésta a veces permanente.

La ingestión de paraquat provoca alteraciones que progresan a medida que transcurren las horas. El cuadro comienza con dolor urente en la boca, faringe, tórax y abdomen superior, cefalea, fiebre, mialgia y diarrea. Se observan edema y ulceración de la mucosa bucal, faríngea, esofágica, gástrica e intestinal. Seguidamente (luego de 24 a 48 horas) ocurre daño tubular renal reversible (necrosis tubular renal con oligoanuria), toxicidad hepatocelular, y lesión del músculo esquelético y cardíaco. En algunas ocasiones afecta el páncreas y el sistema nervioso.

Finalmente y dentro de un lapso de 2 a 14 días luego de la ingestión se manifiesta el daño pulmonar con edema, hemorragia e infiltrado leucocitario en el espacio alveolar, con rápida proliferación de fibroblastos. El cuadro se presenta con tos, disnea, taquipnea, cianosis, coma y muerte. Las alteraciones

en el intercambio de gases pueden llevar a la muerte por insuficiencia respiratoria aguda y anoxia tisular. En esta etapa avanzada la mortalidad es elevada.

Diagnóstico

Como siempre, se realiza con el antecedente de exposición y las características del cuadro clínico. Se debe evaluar la función renal, hepática, cardíaca, amilasa, CPK y gases en sangre. Se puede realizar el dosaje de paraquat en sangre y orina.

Existe una prueba sencilla, rápida y cualitativa, en orina, llamada *prueba de la ditionita* consistente en agregar a 5 ml de orina, 0,1 g de bicarbonato de sodio para alcalinizar la muestra y 0,1 g de ditionita (hidrosulfito de sodio). Si en la orina hay paraquat, aparecerá casi de inmediato una coloración azul cuya intensidad depende de la concentración.

Tratamiento

En caso de exposición dérmica u ocular se deberá realizar la descontaminación externa.

Si hubo ingestión, se administrará rápidamente un adsorbente. En este caso está indicado utilizar para tal fin la bentonita (7,5% en suspensión) o la tierra de batán (15% en suspensión) siendo la dosis de 100 a 150 g para adultos y de 2 g por kilo de peso en niños menores a 12 años. El carbón activado también es útil, y además, por lo general está disponible. En caso de no tener ninguno de éstos, puede resultar útil la ingesta de tierra, ya que la sustancia se inactiva en contacto con la misma. La administración repetida del carbón u otro adsorbente cada 2 a 4 horas puede ser benéfica tanto para los niños como para los adultos, constatando siempre la motilidad intestinal.

Es de fundamental importancia recordar la *contraindicación del oxígeno suplementario* en esta intoxicación. Solamente se puede administrar si el paciente desarrolla hipoxemia severa, ya que las concentraciones elevadas de oxígeno en los pulmones incrementan el daño inducido por el paraquat.

Se deberá continuar con el tratamiento de soporte y sintomático correspondiente. Se puede utilizar morfina si el dolor es severo.

En ciertos casos puede ser necesario el trasplante pulmonar.

3. Glifosato

Este herbicida, perteneciente al grupo de los fosfonatos (no confundir con los organofosforados), es de baja toxicidad, aunque su tan extenso uso ha hecho que frecuentemente tengamos casos de intoxicaciones agudas.

Es una sustancia que produce irritación de la zona de contacto (ocular, dermal, inhalatoria) pudiendo acompañarse de náuseas y mareos. En caso de ingesta se presenta irritación faríngea, vómitos, dolor abdominal y diarrea. En altas dosis, como sucede en los intentos de suicidio, el paciente se presenta con los síntomas anteriores más hipotensión, shock, edema pulmonar, trastornos del medio interno, falla renal, etc.

Se deberá realizar la decontaminación correspondiente y el tratamiento sintomático y de sostén necesario. No existe tratamiento específico.

Metahemoglobinemia

Como recordaremos, la función de la hemoglobina en los glóbulos rojos es de tomar oxígeno en los pulmones y transportarlo hasta los tejidos.

Se llama metahemoglobinemia a la oxidación del hierro de la hemoglobina de manera tal que en vez de ferroso o bivalente se encuentre en el estado férrico o trivalente, formando así una molécula que no transporta oxígeno (la *metahemoglobina*), con el consiguiente déficit del mismo para los tejidos.

Entre los mecanismos reductores normales que utiliza el organismo para transformar la metahemoglobina en hemoglobina, el más importante es el de la NADH metahemoglobina reductasa que usa el NADH provisto por la glucólisis como cofactor. Otro mecanismo de menor jerarquía es también una metahemoglobina reductasa, pero en este caso dependiente del NADPH.

La metahemoglobina puede ser producida por los siguientes factores:

1. Exposición a sustancias oxidantes y/o drogas, como son: fenacetina, sulfonamidas, dapsona, subnitrito de bismuto, primaquina, cloruro de potasio, permanganato de potasio, lidocaína, benzocaína, fenazopiridina, ácido aminosalicílico, análogos a la vitamina K, polifenoles, azul de metileno, fenilhidrazina, nitratos, nitritos, anilinas, nitrobenzeno, naftaleno, dinitrobenzeno, derivados nitrogenados y cloratos, entre otros.
2. Déficit de las enzimas necesarias para reducir la metahemoglobinemia o por inmadurez en el desarrollo.
3. Alteraciones congénitas de la hemoglobina. (por ejemplo la hemoglobina M)

Los lactantes pequeños y los recién nacidos son más propensos a la formación de metahemoglobina por varios factores:

- La hemoglobina fetal se transforma más fácilmente en metahemoglobina.

- Tienen déficit de NADH metahemoglobina reductasa (como en los menores de tres meses que tienen un 40% menos de estas enzimas que el adulto).
- Mayor posibilidad de desarrollar acidosis metabólica por cuadros gastrointestinales (mayor formación de radical superóxido).
- La poca acidez del jugo gástrico (pH 4 o mayor) permite el desarrollo en el intestino delgado de bacterias reductoras de los nitratos a nitritos, los cuales son potentes oxidantes.
- Ingesta de agua diez veces superior al adulto en relación a su peso.

Los nitratos y nitritos pueden tener origen en los vegetales (espinaca, zanahoria, acelga, brócoli, etc.), en los desechos tanto domésticos como industriales, en fertilizantes nitrogenados, en la excreta de animales, en aditivos alimentarios, etc. La OMS (Organización Mundial de la Salud) y el Código Alimentario Argentino recomiendan para el agua potable valores de *nitratos* menores a 45mg/l. Para los *nitritos* el valor seguro estipulado por el Código Alimentario Argentino es de 0,10 mg/l. Vale aclarar que los nitratos se convierten en nitritos en el tubo digestivo del ser humano por la acción de las bacterias saprófitas del mismo.

La presencia de metahemoglobinemia provoca hipoxia por dos mecanismos: no se transporta oxígeno y se dificulta la liberación del oxígeno por la hemoglobina normal (se produce un desplazamiento de la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la izquierda). Esto se explica por la presencia de mayor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno en estas situaciones.

Cuadro clínico

Cuando el nivel de metahemoglobina alcanza niveles entre el 10 al 15% de la hemoglobina, el paciente presenta cianosis, de mayor intensidad en mucosa oral, labios, nariz, mejillas y lecho ungueal de manos y pies. La misma es de tinte gris pizarra o amarronada, teniendo la sangre un color característico achocolatado. La cianosis no desaparece con oxígeno al 100%. También puede presentar debilidad y leve cefalea.

Si los valores se elevan al 30-40%, habrá signos de hipoxia como disnea, taquicardia, cefalea, vértigo, cianosis intensa, etc.

Al alcanzar cifras del 50% comienza la depresión del SNC.

Entre 60-70% se producen arritmias cardíacas, fallo cardíaco, convulsiones y/o coma.

Cifras mayores al 70% llevan a la muerte.

Diagnóstico

Se puede realizar con el cuadro clínico y el antecedente de exposición, que se debe recabar con preguntas dirigidas. Es típica la aparición de metahemoglobinemia en lactantes que ingieren agua de pozo tras una lluvia copiosa, luego de la cual las napas de agua incrementan su concentración de nitritos y nitratos.

El diagnóstico de certeza lo da el dosaje de la metahemoglobina en sangre.

Tratamiento

Se deberán realizar las medidas generales de decontaminación correspondientes, a la vez que se administrará oxígeno al 100% y se hará el tratamiento de sostén requerido. Suele ser necesario el monitoreo cardíaco.

El tratamiento específico se realiza con azul de metileno, un inductor del sistema secundario de la metahemoglobina reductasa dependiente del NADPH. Actúa como cofactor de la enzima en una reacción de óxido-reducción, siendo reducido en el eritrocito a una leucobase al tiempo que reduce la metahemoglobina a hemoglobina. En altas dosis invierte esta reacción y oxida al hierro al estado férrico formando metahemoglobina. El efecto máximo es a los 30 minutos, debiendo descender los niveles de metahemoglobinemia dentro de la primera hora.

Se deberá administrar cuando los niveles de metahemoglobinemia superen el 20 ó 30%. Los efectos adversos son raros y se observan a dosis altas o administración muy rápida. Puede producir injuria por extravasación, disuria, cefaleas, mareos, vértigos, ansiedad, confusión mental, temblor, hiperreflexia, diaforesis, cambios en la visión de los colores, hiperpirexia, hipo e hipertensión arterial, arritmias, disnea, dolor precordial (dosis altas IV), náuseas, vómitos y dolor abdominal. Se han visto casos de anemia hemolítica con dosis mayores a 20 mg/kg, en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PDH) y en intoxicaciones con anilinas y dapsona. Colorea la orina y materia fecal de azul verdoso. No se observa respuesta en pacientes con deficiencia de metahemoglobina reductasa, o con niveles bajos de NADPH por deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PDH), y en casos de sulfohemoglobinemia. Debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal porque la orina es su principal vía de eliminación. También tener precaución en niños pequeños y en personas con déficit de G6PDH.

Cianuro

El cianuro tiene una importancia histórica por ser una sustancia altamente tóxica.

Es un componente esencial de muchas reacciones sintéticas y procesos industriales, siendo también un producto del metabolismo normal y encontrándose naturalmente en variados productos vegetales (entre ellos el tabaco).

La intoxicación ocurre luego de la ingestión de sales de cianuro o tras la inhalación del ácido cianhídrico (también llamado cianuro de hidrógeno, ácido prúsico o nitrilo fórmico). También puede aparecer tras la ingesta de agentes que son metabolizados a cianuro tales como los solventes organonitrilos (por ejemplo el acilonitrilo) y los glucósidos cianogénicos (presentes en almendras amargas, mandioca, carozos de duraznos, de cerezas, de nísperos, de ciruelas, semillas de manzana y de pera, entre otros). Una forma de intoxicación iatrogénica (*sin intención*) en medicina es la administración de altas dosis de nitroprusiato de sodio. Otra forma de exposición frecuente es en los incendios, en donde se libera cianuro por la combustión de polímeros de poliuretano y de vinilo principalmente.

Es interesante conocer que esta sustancia fue la primera en utilizarse en las cámaras de gas en algunos estados de USA para ejecutar la pena de muerte, y que fue la responsable de las muertes masivas en las cámaras de gas de los campos de concentración nazis en la segunda guerra mundial. Supuestamente se utilizaban los plaguicidas Zyklon B (sólido) y Zyklon A (líquido) para este fin.

Toxicocinética

El cianuro se absorbe rápidamente en la vía respiratoria (ingresa como gas) y más lentamente en el tracto gastrointestinal (si se ingieren sales de cianuro, éstas entran en contacto con el ácido clorhídrico y forman ácido cianhídrico, el cual se absorbe bien) y la piel. Se distribuye también prontamente en los tejidos. La metabolización se realiza en un 80% por la rodanasa hepática, la cual a partir del cianuro y del tiosulfato forma tiocianatos, que son eliminados por riñón. La vía alternativa incluye la conversión de hidroxocobalamina (perteneciente al grupo de las vitaminas B12) en cianocobalamina. Solo pequeñas cantidades de cianuro son excretadas por la espiración y el sudor, donde producen un sutil olor a almendras amargas.

Mecanismo de acción

El cianuro presenta una gran afinidad por el hierro en estado oxidado (férrico o trivalente). Una vez absorbido, reacciona inmediatamente con el hierro trivalente de la citocromo oxidasa en la mitocondria, inhibiendo de este modo la respiración celular,

lo que origina acidosis láctica e hipoxia citotóxica. Bloquea la utilización de oxígeno, de modo que la sangre venosa se oxigena y adquiere un color rojo similar a la sangre arterial.

Cuadro clínico

Los síntomas reflejan la hipoxia tisular, y van a depender de la dosis, de la vía y de la duración de la exposición.

Intoxicación aguda

La inhalación produce la intoxicación aguda más rápida y severa, comenzando con cefaleas, mareos, rubor, taquipnea en 30 segundos y progresando hacia la respiración irregular, convulsiones y coma en 10 minutos.

Por vía oral, además de la irritación local, aparecen náuseas y vómitos, epigastralgia, vértigos, mareos, ansiedad, disnea, hipotensión, taquicardia, depresión del SNC, convulsiones y coma.

Cualquiera de las dos presentaciones se puede complicar con arritmias cardíacas y edema agudo de pulmón.

Intoxicación crónica

Se puede observar en exposiciones laborales y/o alimentarias, presentando el paciente mareos, anorexia, ansiedad, fatiga, confusión, psicosis, trastornos visuales (ambliopía, atrofia óptica), neuropatía sensitiva periférica, ataxia, bocio. No debemos olvidar la exposición resultante del hábito de fumar.

Diagnóstico

Si no hay un antecedente claro de exposición se puede sospechar si el paciente posee el olor característico y si encontramos un cuadro de hipoxia sin cianosis.

En el laboratorio podemos encontrar cianuro en sangre y tiocianatos en orina.

También es de utilidad dosar los gases en sangre, analizar el medio interno (acidosis láctica) y realizar una evaluación cardiovascular.

Tratamiento

En la intoxicación aguda, por la rapidez de la misma, tiene fundamental importancia el tratamiento de sostén, dentro del que se encuentra principalmente la administración de oxígeno y el manejo del medio interno.

Luego se comenzará con el tratamiento específico para estas intoxicaciones. En nuestro medio se

realiza administrándole al paciente nitrato de amilo al 0,3% por vía inhalatoria en ambientes extrahospitalarios y/o nitrato de sodio al 3% por vía endovenosa en la sala de urgencias. La administración de nitratos produce la oxidación del hierro de la hemoglobina, formando metahemoglobina, que compite por su alta afinidad por el cianuro con la citocromo oxidasa. En este paso se forma cianometahemoglobina. Como podemos observar, estamos tratando una intoxicación con otra intoxicación, lo que puede determinar un empeoramiento de la hipoxia, siendo éste el principal factor a controlar. A continuación se debe administrar tiosulfato (hiposulfito de sodio) al 25% por vía EV, el cual forma tiocianatos a través de la rodanasa.

También se deberá realizar la decontaminación externa y/o interna (lavaje gástrico y carbón activado) según el caso, siempre luego o a la par del tratamiento antidótico. Con respecto al carbón activado, a pesar de la baja adsorción de éste con el cianuro, estaría indicado por la gravedad de la intoxicación.

Existen otros tratamientos, entre los que se encuentran la utilización de hidroxocobalamina y la de edetato dicobalto. La hidroxocobalamina contiene un ión cobalto que se une al radical cianuro a través de una unión estable e irreversible, formando cianocobalamina. En los protocolos europeos es la droga de primera elección en el tratamiento de las intoxicaciones por cianuro. La otra sustancia, el edetato dicobalto, se ioniza en edetato de cobalto y un ión cobalto, formando un complejo cianuro-cobalto estable que se elimina por riñón. En los protocolos europeos es la droga de segunda elección, luego de la hidroxocobalamina.

En la práctica se utilizará el tratamiento del que se tenga mayor disponibilidad, teniendo en cuenta *siempre* que el tiempo es nuestro enemigo.

Plomo

La intoxicación con este metal es mucho más frecuente de lo que parece, sobre todo por la inespecificidad del cuadro clínico y por la falta de atención a la contaminación, tanto de origen laboral como ambiental.

El plomo es un metal pesado de color gris azulado, maleable y dúctil. Está universalmente presente en pequeñas cantidades en las rocas, el suelo y las plantas.

El plomo metálico se utiliza para revestimientos de cables eléctricos; para la producción de cañerías, cisternas y revestimientos de techos, para sellar juntas, como protección de metales expuestos a la intemperie, especialmente el agua de mar (plomo rojo), en la fabricación de acumuladores de plomo-ácido

(placas de baterías), en la industria química para revestir recipientes para ácido sulfúrico, depósitos de evaporación, etc., en la elaboración de diversas mezclas con estaño, cobre y antimonio, en las industrias de impresión y de fabricación de municiones, en la producción de pigmentos de plomo para pinturas y barnices, y en la fabricación de cristal y de esmalte vitrificado. La loza vitrificada con esmalte de plomo y las pinturas de plomo en escamas en las casas antiguas son otras posibles fuentes de exposición en el ambiente doméstico.

Los compuestos de plomo orgánico (tetraetilo de plomo, tetrametilo de plomo) se utilizan en la industria del petróleo como aditivos antidetonantes en los combustibles. En la actualidad las naftas con plomo están en desuso en Argentina.

Las causas de esta intoxicación pueden ser la exposición prolongada a la pintura con plomo (pigmentos para uso en pintura artística, cenizas y humos de madera pintada, uso en casas antiguas, etc.) y al agua potable transportada por cañería de plomo; a las bebidas y alimentos ácidos como los jugos de tomate y frutas, bebidas gaseosas de cola, sidra, encurtidos, que si están empacados o almacenados en recipientes de barro o cerámica con un recubrimiento interno inadecuado disuelven el plomo; a juguetes de plomo, balas retenidas y otros objetos metálicos con plomo alojados en aparato digestivo o articular; desperdicios en joyería, elaboración de baterías de cocina, uso en imprentas antiguas, antidetonante de la nafta, vidrios y cerámicos, fábrica de armas, hábito de pica en niños.

Los trabajadores y los vecinos de la industria de la fundición de plomo y los de fábricas de baterías eléctricas son los más expuestos en la actualidad. Las dosis bajas presentes en el suelo y el polvo de ciertos domicilios pueden provocar intoxicación crónica.

En pediatría, la fuente de contaminación puede ser difícil de ubicar, siendo incluso algunas veces múltiple. En estos casos es útil interrogar sobre las características de la vivienda, así como también sobre el trabajo y los *hobbies* de los padres, ya que hemos visto casos en los cuales el padre contaminaba el domicilio con su ropa de trabajo o tenía un taller de fundición en el fondo de la casa.

Intoxicación por plomo metálico

Toxicocinética

El plomo penetra en el organismo por inhalación e ingestión. La absorción por la piel tiene importancia solamente en el caso de los compuestos orgánicos.

En término medio, aproximadamente el 10 al 30% del plomo inhalado es absorbido a través de

los pulmones. En adultos, alrededor del 5 al 10% del plomo ingerido se absorbe por el tracto gastrointestinal, llegando al 40% en niños. Hay que tener en cuenta que niveles bajos de calcio, hierro y/o zinc aumentan la absorción de plomo.

Cerca del 99% del plomo que circula en la sangre está unido a la hemoglobina de los eritrocitos. Una pequeña fracción del plomo se halla en forma libre en el plasma, en equilibrio con otros depósitos orgánicos de plomo. Éstos pueden dividirse en dos: tejidos duros (huesos, pelo, uñas, dientes) y tejidos blandos (médula ósea, sistema nervioso, riñones, hígado). Cerca del 90% de la carga corporal de plomo se ubicará en los huesos. Solo pequeñas cantidades se acumulan en el encéfalo (principalmente en la sustancia gris y en los ganglios basales). Se considera que sólo el plomo presente en los tejidos blandos es directamente tóxico. El plomo de los tejidos duros permanece estrechamente fijado a los tejidos y sólo es tóxico cuando la acumulación sirve como fuente de plomo para los tejidos blandos.

La vida media de eliminación es de 1 a 2 meses en sangre, siendo aproximadamente de 20 a 30 años en huesos.

Se excreta tanto por la orina (75 al 80%) como por las heces (alrededor del 15%). Aún después de una absorción moderada, el plomo aparece rápidamente en la orina. Es importante remarcar que el plomo atraviesa la placenta y se elimina por leche materna.

Cuadro clínico

Intoxicación aguda

Es una intoxicación de rara aparición, pudiendo originarse tras inhalaciones intensas de los vapores de plomo, así como tras la ingesta de soluciones de plomo.

Cuando es ingerido provoca trastornos gastrointestinales con náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea o estreñimiento.

En caso de inhalación podemos encontrar desde una irritación leve hasta edema pulmonar.

Si se absorbe una cantidad considerable, se pueden presentar parestias, mialgias, hemólisis y daño renal.

Intoxicación crónica

- Efectos sobre el sistema gastrointestinal: Está afectado el músculo liso intestinal, presentando en un principio anorexia, gusto metálico, estreñimiento y a veces diarrea. El cólico saturnino (espasmos del intestino delgado) es la manifestación clínica más común de intoxicación severa por plomo. Habitualmente está precedido, y casi siempre acompañado, de estreñimiento intenso.

El dolor está localizado en la zona peri-umbilical y cede con la palpación profunda. También puede aparecer en algunos casos una pigmentación oscura en la unión del diente con la encía, denominada *ribete de Burton*, la cual es inespecífica. Está descrito un aumento de las transaminasas hepáticas.

- Efectos sobre el sistema hematológico: Puede aparecer una anemia microcítica hipocrómica. Su causa es el acortamiento de la vida de los eritrocitos, y la inhibición de la síntesis del hem. El plomo inhibe la actividad de varias enzimas intervinientes en la síntesis del hem, aunque principalmente lo hace sobre la delta aminolevulinato deshidratasa y la ferroquelatasa presentes en los eritroblastos de la médula ósea y en los eritrocitos. Esto provoca un aumento de los sustratos de las mismas en sangre y orina, los cuales son la protoporfirina IX, el ácido delta aminolevulínico y las coproporfirinas. Puede aparecer también un punteado basófilo en los eritrocitos que no es patognomónico.
- Efectos sobre el sistema nervioso central y periférico: El síndrome neuromuscular, o parálisis saturnina es consecuencia de una intoxicación severa. En un comienzo se manifiesta con debilidad muscular y fatiga fácil, progresando luego hacia una parálisis franca. Los músculos más afectados suelen ser los más utilizados, comenzando por el miembro superior. Es característica la mano péndula y el pie péndulo. Este cuadro es producto de una polineuropatía predominantemente motora. El síndrome del SNC se denomina encefalopatía saturnina. Comienza con ataxia, vértigo, cefalea, insomnio, irritabilidad, y progresa hacia la excitación y la confusión, terminando con delirio, convulsiones y coma. Puede haber vómitos de origen central y alteraciones visuales. Luego del cuadro agudo pueden quedar secuelas. Es importante conocer que pequeñas cantidades de plomo en niños pueden provocar alteraciones de la conducta y disminución del cociente intelectual de carácter irreversible.
- Efectos renales: Se manifiesta a través de una nefropatía tubular y/o intersticial, la cual conduce hacia una insuficiencia renal crónica.
- Otros síntomas y signos: Puede aparecer aspecto de *envejecimiento prematuro*, pérdida de peso, palidez, hipertensión, ataques de gota (por la hiperuricemia), oligospermia.
- Carcinogenicidad: la Agencia de Protección Ambiental (EPA) y la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) han determinado que el plomo metálico es probablemente carcinogénico en seres humanos.

En niños se suelen ver cuadros de comienzo más agudo y con mayor sintomatología neurológica, siendo en adultos el cuadro gastrointestinal el que predomina.

Diagnóstico

Se realiza con el antecedente de exposición al plomo y el cuadro clínico del paciente. Como dijimos anteriormente, muchas veces el foco no es claro y los síntomas son inespecíficos, en cuyo caso el análisis de laboratorio nos dará el diagnóstico de certeza. Se deberá realizar un hemograma, uremia y creatinemia, uricemia, orina completa, y el denominado perfil plúmbico (plombemia, protoporfirina eritrocitaria y ácido Delta-aminolevulínico en orina). En los niños se pueden ver en las radiografías de miembros los típicos anillos de plomo en la zona metafisiaria de los huesos largos.

El valor normal de plomo en personas expuestas debe ser menor a 30 µg/dl, siendo recomendable en personas no expuestas que el nivel sea menor a 25 µg/dl en adultos y menor a 10 µg/dl en niños.

Existe una prueba diagnóstica de dudosa certeza, que consta en la administración de una dosis única de edetato disódico de calcio (EDTA-Na₂Ca), midiéndose posteriormente la excreción del quelato plomo-EDTA, lo cual sería indicativo de exposición elevada.

Tratamiento

El tratamiento se realizará con edetato cálcico disódico (Na₂CaEDTA) en forma endovenosa lenta, siendo éste el quelante de primera elección. En casos graves con encefalopatía o probabilidad de ésta, está recomendada la adición de dimercaprol (BAL) intramuscular.

Son de segunda elección la penicilamina y el succímero, siendo éste último especialmente útil en niños.

Se deberán tratar las convulsiones y el cólico abdominal, cediendo éste con gluconato de calcio.

No olvidar realizar el tratamiento de sostén correspondiente según el caso.

Intoxicación por plomo orgánico

Los compuestos alquílicos de plomo causan una forma especial de encefalopatía (psicosis tóxica), con insomnio o pesadillas en casos leves y diversos complejos sintomáticos (delirante, maniaco, confuso, esquizofrénico) en los casos graves, pudiendo llegar al deceso.

Se deberá cesar la exposición, y se realizará el tratamiento de sostén y sintomático respectivo.

Arsénico

El arsénico es un metaloide que está presente en tierra, agua y aire como un contaminante habitual. El agua de pozo de ciertos países, como Argentina, Chile, India y Taiwán posee concentraciones particularmente altas de arsénico, lo cual constituye un importante problema de salud. En la industria se lo emplea en las aleaciones con otros metales, en la fabricación del vidrio, en gases de guerra, en la fabricación de pesticidas (como raticidas y herbicidas), en la industria de la fotografía y para pulir metales. Los plaguicidas de mayor utilización son: los arsenitos de sodio, potasio, la dimetilarsina y el ácido dimetilarsínico. El compuesto inorgánico arsenical más conocido es el trióxido de arsénico o ácido arsenioso, que es un polvo de color blanco, inodoro e insípido.

El átomo de arsénico existe en la forma elemental y en los estados de oxidación trivalente y pentavalente. Los arsenicales orgánicos contienen arsénico ligado a un átomo de carbono, y en ellos el arsénico existe en estado trivalente o pentavalente. El estado oxidativo pentavalente se observa en los arseniats, que son sales del ácido arsénico, los cuales son mucho menos tóxicos que los arsenicales trivalentes (sales de ácido arsenioso y arsenitos). El gas arsina es un hidruro de arsénico trivalente.

Toxicocinética

El polvo y los humos de arsénico penetran en el organismo por inhalación. Puede producirse absorción cutánea cuando un compuesto de arsénico entra en contacto con lesiones abiertas. Los ácidos de arsénico pueden absorberse a través de la piel intacta. También se produce absorción en el tracto gastrointestinal cuando se ingieren alimentos y aguas contaminados o cuando se tragan las partículas eliminadas de las vías respiratorias altas.

Una vez en la sangre se une con la albúmina, para luego alcanzar sus mayores concentraciones en hígado, riñón, pulmón, corazón, y menos en tejido nervioso, músculos, bazo, huesos, pelos y uñas, en donde se depositan.

Se elimina por orina, heces, sudor, pelo y glándulas salivales. La vida media del arsénico inorgánico en sangre es de 2 horas, siendo de 5 a 20 horas para los metabolitos orgánicos. Atraviesa la placenta y se excreta por leche materna.

Mecanismo de acción

Los arsenicales pentavalentes desacoplan la fosforilación oxidativa, mientras que los trivalentes reaccionarían con los grupos sulfhidrilos de varias enzimas y proteínas.

Cuadro clínico

Intoxicación aguda

Este tipo de intoxicación fue muy usada en la antigüedad con fines suicidas y homicidas. El arsénico era la sustancia ideal por carecer de propiedades organolépticas, es decir, por no tener olor ni sabor, y por ser fácilmente confundido con sal o azúcar, sumándose a esto la alta toxicidad del mismo.

La clásica presentación del cuadro agudo (por vía oral) comienza con disfagia asociada a sabor metálico. Esto se sigue de náuseas, vómitos, dolor abdominal, y diarrea tipo *agua de arroz*. Es característico el olor aliáceo (a ajo) de las secreciones. El colapso cardiovascular puede ocurrir como resultado de la vasodilatación, de la disminución del volumen intravascular por la gran deshidratación, y de la disfunción miocárdica. Los síntomas neurológicos comienzan con cefalea, diplopía, alteraciones de la visión, excitación, confusión, delirio, convulsiones y coma. También se pueden presentar necrosis tubular renal, neuropatía periférica mixta (dentro de las 3 semanas), anemia, leucopenia, aumento de transaminasas hepáticas, rash cutáneo.

Cuando el agente involucrado es el gas arsina, en el cuadro clínico predominará el dolor abdominal, la hemólisis y la falla renal.

Intoxicación crónica

Conocer este tipo de intoxicación es de primordial importancia en nuestro país. Constituye el cuadro denominado *Hidroarsenismo Crónico Regional Endémico (HACRE)*. Se produce por la ingestión prolongada de aguas contaminadas con arsénico (valor permitido menor a 0,05 mg/litro, según el Código Alimentario Argentino).

En Argentina se consideran zonas endémicas las provincias de Córdoba, Santiago del Estero, San Luis, Tucumán, Chaco, Santa Fe, La Pampa y Buenos Aires.

El cuadro clínico se divide en lesiones cutáneas, lesiones extracutáneas no cancerígenas y lesiones cancerígenas viscerales.

1. *Lesiones cutáneas*: se pueden dividir en cuatro períodos.

- Primer período o de hiperhidrosis: Presenta gran sudoración, sobre todo en palmas de manos y plantas de pies acompañada de prurito y ardor intenso.
- Segundo período o hiperqueratosis o queratodermia: También afecta la piel de las palmas de las manos y plantas de los pies pudiendo ser en forma difusa (en napa) y/o localizada (verrugosa o deformada). En ocasiones pueden tomar también el dorso de las manos y los pies.

- c) Tercer período o melanodermia: Presenta pigmentación de color gris pizarra a negruzca, distribuida en forma de gotas de lluvia en el cuello, tronco y extremidades.
- d) Cuarto período o cancerización: Aparecen epitelomas basocelulares, espinocelulares y carcinoma de Bowen. La ubicación de los mismos es generalmente es el tronco, en la parte anterior o posterior, siendo múltiples (a veces pueden ser únicos).

2. *Lesiones cancerígenas viscerales*: posiblemente provocaría cáncer de pulmón, hígado, vejiga, riñón y próstata.

3. *Lesiones extracutáneas no cancerígenas*: incluyen trastornos inespecíficos como náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, astenia, anorexia, pérdida de peso, alopecia, alteraciones vasculares que pueden llegar a gangrena digital, anemia, leucopenia y trombocitopenia, ictericia, hepatomegalia, degeneración grasa y cirrosis. También puede estar comprometida la función renal. En el Sistema Nervioso Periférico podemos verificar la clásica polineuropatía sensitiva-motora simétrica que adopta la forma de guantes y botas. Puede haber también trastornos neuropsiquiátricos y neuritis óptica.

Diagnóstico

El diagnóstico se sospecha con el antecedente de exposición más el cuadro clínico, y se puede confirmar con los análisis toxicológicos específicos de laboratorio, pudiendo dosar el arsénico en sangre, orina, pelos y uñas (donde forma bandas ungueales blancas llamadas líneas de Mee). Éstos dos últimos son utilizados también para valorar el tiempo de exposición en las intoxicaciones crónicas.

Tratamiento

En caso de ingestión aguda se deberán realizar las medidas de decontaminación interna y se realizará el tratamiento quelante con BAL. También se puede utilizar la penicilamina y el succímero, siendo éstos de segunda elección.

En intoxicaciones crónicas el tratamiento consiste en cesar la exposición.

Lógicamente, en ambos casos es fundamental el tratamiento de sostén y sintomático.

Fármacos Quelantes de Metales Pesados

En esta sección pasaremos a describir los fármacos denominados quelantes. Comenzaremos por el Na_2CaEDTA por ser el más frecuentemente utilizado en nuestro medio.

Edetato cálcico disódico (Na_2CaEDTA)

Indicaciones

Se utiliza en las intoxicaciones agudas y crónicas por plomo y en las pruebas diagnósticas de intoxicación (test de movilización). También se puede utilizar para quelar zinc, manganeso, cromo, hierro y plutonio.

Farmacodinamia

El Na_2CaEDTA forma quelatos con metales trivalentes y divalentes. Estos iones tienen afinidad por el edetato por lo que dejan sus depósitos en el organismo para formar complejos con el quelante y ser finalmente excretados por el riñón.

Farmacocinética

Se absorbe menos de un 5% por vía oral, por lo que se administra por vía parenteral. Permanece en el líquido extracelular y sólo un 5% de la concentración plasmática pasa a LCR. Se excreta por riñón un 50% en la primera hora y un 95% en 24 horas.

Efectos adversos

El principal problema es su nefrotoxicidad. Puede producir necrosis tubular aguda o con menor frecuencia lesión del tubo contorneado proximal o el glomérulo. Cuando se administra se debe mantener un buen flujo renal y monitorear diuresis, proteinuria, uremia y creatininemia. No deben excederse las dosis recomendadas.

Otros efectos adversos son: eritema macular, cefalea, fiebre, fatiga, sed, mialgias, escalofríos, anorexia, náuseas, vómitos, polaquiuria, congestión nasal, lagrimeo, estornudos, glucosuria, anemia, hipotensión, mareos, aumento del tiempo de protrombina e inversión de la onda T en el ECG. Hay descritos casos de hipersensibilidad al EDTA. La extravasación produce dolor y calcinosis local.

Está contraindicado en casos de insuficiencia hepática y se deberán ajustar las dosis en caso de insuficiencia renal, debiendo suspenderlo si hay anuria.

Cuando los niveles de plomo son muy altos, la redistribución provocada por el tratamiento con Na_2CaEDTA provocará altos niveles de plomo en el SNC, por lo que se recomienda en estos casos la administración de BAL.

Produce depleción de los metales endógenos Zn, Fe, Mn cuando se da en dosis crónicas, por lo que se recomienda administrar suplementos.

Administración

Se administra por vía endovenosa (primera elección) o intramuscular. Se realizan series de 5 días con períodos libres de 2 días a 2 semanas, de acuerdo al cuadro clínico, lo que permite la redistribución del plomo y la recuperación de los iones endógenos eliminados.

Dimercaprol (BAL, British Anti-Lewisite)

Indicaciones

Es el quelante de elección en las intoxicaciones agudas con mercurio (elemental, formas inorgánicas y ciertos compuestos orgánicos que liberan el ion mercurio *in vivo*), arsénico, oro y plomo (combinado con EDTA). Se considera como alternativa en el tratamiento de la enfermedad de Wilson en aquellos pacientes que no toleran la penicilamina. Se puede usar como complemento en las intoxicaciones por arsina, antimonio, bismuto, cromo, cobre, níquel, tungsteno y zinc. No ha demostrado eficacia en las intoxicaciones crónicas por arsénico. También se ha utilizado en las intoxicaciones con yoduro y bromuro de metilo.

Farmacodinamia

Es un agente quelante con dos grupos sulfhidrilos que se unen a ciertos metales formando un anillo estable heterocíclico, y evitando que los metales se fijen a los grupos sulfhidrilos de ciertas enzimas.

Farmacocinética

Se administra por vía parenteral. Las concentraciones máximas en sangre se obtienen de los 30 a 60 minutos. Se metaboliza rápidamente, y sus metabolitos y los complejos quelante-metal se eliminan por orina y por bilis en 4 horas.

Efectos adversos

Se observan ansiedad e inquietud, aumento de la presión arterial, taquicardia, dolor o sensación de constricción precordial. El cuadro se normaliza en una hora. Puede también producir: náuseas, vómitos, cefaleas, sensación de ardor en labios, boca y garganta, conjuntivitis, blefarospasmo, lagrimeo, rinorrea y sialorrea, ardor en pene, sudoración en frente y manos y dolor abdominal. Este cuadro mejora cuando se dan antihistamínicos.

Los niños reaccionan con los mismos síntomas aunque pueden hacer fiebre. Puede producir acidosis metabólica por aumento del ácido láctico. Como el complejo dimercaprol-metal se descompone fácilmente en medio ácido, la producción de una orina alcalina (pH > 7) protege al riñón durante el tratamiento.

Contraindicado en pacientes con déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenada (puede producir hemólisis), en casos de compromiso hepático (salvo que éste sea producido por arsénico), y en pacientes anúricos o en insuficiencia renal.

Está contraindicado en las intoxicaciones con compuestos alquílicos del mercurio porque aumenta los niveles de mercurio en cerebro y en intoxicaciones con cadmio, hierro o selenio, debido a que forma compuestos tóxicos con el dimercaprol.

No administrar a personas alérgicas al aceite de maní, usado en la preparación. Utilizar con precaución en pacientes con hipertensión arterial, cuando hay compromiso renal.

Administración

Se utiliza la vía intramuscular profunda, la cual es muy dolorosa, por lo que algunos autores sugieren la inyección de algún anestésico local previo.

Se dosificará según el metal involucrado y el grado de intoxicación.

Penicilamina

Indicaciones

Es el agente más eficaz para remover el cobre y es menos efectivo que el EDTA o dimercaprol para quelar el plomo. Es de segunda elección en la intoxicación por arsénico y mercurio.

Otras indicaciones son la enfermedad de Wilson, la prevención y el tratamiento de la urolitiasis por cistina, la artritis reumatoidea y la hepatitis crónica activa.

Farmacodinamia

Es un producto de degradación de la penicilina, sin actividad bacteriana. Es quelante de metales pesados como cobre, mercurio, zinc, arsénico, oro y plomo. Forma con ellos complejos solubles que son rápidamente eliminados por vía urinaria.

Farmacocinética

Se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, alcanzando concentraciones máximas en sangre entre 1 y 3 ho-

ras después de la administración oral. La biodisponibilidad es del 40 al 70%, disminuyendo su absorción los alimentos, los antiácidos y el hierro. La vida media de eliminación parece tener una forma bifásica, siendo inicialmente de 1 a 3 horas, para luego enlentecerse. Se metaboliza en hígado y en pequeña proporción se excreta sin cambios por la orina. Los metabolitos se excretan por las heces y por orina.

Efectos adversos

Su empleo como agente quelante durante poco tiempo presenta poca toxicidad. En cambio, su uso prolongado en la artritis reumatoidea se puede acompañar de lesiones cutáneas como urticaria, exantemas maculares o papulosos, lesiones penfigoides, lupus eritematoso, dermatomiositis, edema generalizado y prurito. También puede producir convulsiones, neuropatía, neuritis óptica, periarteritis nodosa, hepatitis colestática, broncoespasmo, miastenia gravis, ginecomastia, fiebre, leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica y agranulocitosis, proteinuria y hematuria irreversibles pudiendo llegar al síndrome nefrótico con glomerulopatía membranosa, broncoalveolitis y síndrome de Goodpasture. Se debe controlar la función renal durante el tratamiento. La presencia de proteinuria será causa de interrupción del tratamiento. Otros efectos menores incluyen náuseas, vómitos, diarrea, dispepsias, anorexia, alteración del gusto, etc. Se contraindica su empleo en enfermos con antecedentes de agranulocitosis, anemia aplásica, LES, miastenia, dermatosis severas, intolerancia a los derivados tioles, insuficiencia renal y en el embarazo. En este último caso se exceptúa la contraindicación en la enfermedad de Wilson en la que se debe disminuir la dosis.

En pacientes sensibles a la penicilina produce reacciones de hipersensibilidad.

Administración

Tiene la gran ventaja de poder administrarse por vía oral. Para la intoxicación por metales se da cada 6 horas durante varios días, dependiendo de los valores del metal en sangre y orina.

La penicilamina aumenta los requerimientos de piridoxina, por lo que debe administrarse un suplemento diario de esta vitamina.

Succímero

Indicaciones

Se usa para tratar la intoxicación por plomo. También podría ser de utilidad en intoxicaciones con mercurio, antimonio y arsénico.

Farmacodinamia

El succímero es un quelante de metales relativamente específico y activo por vía oral. Es un análogo hidrosoluble del BAL, y al igual que él, es donante de grupos tioles.

Farmacocinética

Se absorbe de manera rápida pero incompleta por vía oral. El pico plasmático se alcanza entre 1 y 2 horas después de la administración. La vida media de eliminación es variable (entre 2 horas y 2 días según los estudios). Se metaboliza rápido y se elimina por orina en su mayor parte conjugado.

Efectos adversos

Puede producir náuseas, vómitos, diarrea o constipación, dolor abdominal, anorexia, síntomas hemorroidales, halitosis y olor desagradable de la orina (excreción de sulfuros), rinitis, erupciones cutáneo-mucosas, aumento transitorio de transaminasas y fosfatasa, trombocitosis, eosinofilia y anemia hemolítica. Puede aumentar la excreción de zinc, pero no la de hierro, calcio, cobre y magnesio. Debe asegurarse una buena hidratación y función renal durante el tratamiento. Se administrará con precaución en pacientes con alteraciones de la función renal y hepática.

No hay datos de seguridad y eficacia en menores de un año. No se aconseja su administración concomitante con Na₂CaEDTA o dimercaprol. Si el paciente ha recibido alguno de estos quelantes, deberán pasar 4 semanas antes de instituir el tratamiento con succímero.

Administración

Se da por vía oral durante 19 días.

Deferoxamina

Indicaciones

Está indicado en la intoxicación aguda por hierro y en la hemosiderosis transfusional crónica. En los cuadros agudos se usa en todo paciente sintomático, o con valores de hierro sérico superiores a 350 µg/100 ml. Puede utilizarse en la encefalopatía y os-

teomalacia por aluminio de los pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis.

Farmacodinamia

Se trata de un agente quelante que se obtiene del *Streptomyces pilosus*. Forma un complejo estable e hidrosoluble con el ión férrico (feroxamina) que se elimina por la orina. Remueve el hierro libre y el de la hemosiderina, ferritina y, en menor medida, de la transferrina. No remueve el hierro de la hemoglobina, citocromos o mioglobina.

Farmacocinética

Por vía oral tiene muy poca absorción. Sufre metabolismo hepático y se elimina por riñón. La vida media de eliminación es de 6 horas. El complejo deferoxamina-hierro se excreta por la orina y por la bilis.

Efectos adversos

El complejo hierro-deferoxamina colorea la orina de un tono rosa-anaranjado o rosa-salmón. La administración IM puede producir induraciones en el sitio

de aplicación. Cuando se administra rápidamente produce hipotensión, taquicardia, shock y convulsiones. Puede provocar prurito, urticaria y reacciones alérgicas severas.

En dosis prolongadas o crónicas puede producir fiebre, distrés respiratorio del adulto, sobreinfecciones con yersinia enterocolítica, nefrotoxicidad, disminución de la agudeza y el campo visual, cataratas, neuritis óptica, déficit auditivo y trombocitopenia. Puede haber hipersensibilidad a la droga.

No está demostrada la seguridad y eficacia en niños menores de 3 años. Está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal que no estén en diálisis.

Administración

Se da por vía intramuscular (vía de elección). La vía endovenosa sólo se usará en pacientes con colapso cardiovascular, y se cambiará por la vía IM tan rápido como sea posible. Se continúa el tratamiento mientras el paciente tenga síntomas de intoxicación o persistan cápsulas en el intestino y/o se elimine orina color rosado-salmón (indicador de la unión del hierro con la deferoxamina). Durante la administración debe controlarse la tensión arterial, expandir la volemia y asegurar una adecuada diuresis.

TABLAS COMPLEMENTARIAS

Las interacciones medicamentosas son muy importantes para la práctica médica, ya que puede aparecer un resultado excesivo al esperado si dicha droga tiene, por ejemplo, inhibido su metabolismo por otra, o viceversa. Además, algunas combinaciones de medicamentos pueden resultar tóxicas.

Por lo tanto es fundamental reconocer dichas interacciones peligrosas para el paciente. Debido a que es muy difícil recordar todas, más abajo detallamos las interacciones más importantes.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Fármaco interactuante	Resultado de la interacción y mecanismo
Alcohol con: 1. Disulfiram 2. Anticoagulantes orales 3. β -bloqueantes 4. Cefalosporinas 5. Depresores del SNC (ansiolíticos, antidepresivos, antihistamínicos, antipsicóticos, iposedantes, opiáceos) 6. Hipoglucemiantes (biguanidas) 7. Insulina 8. Metronidazol 9. Salicilatos 10. Sulfonilureas	1. Sme. del acetaldehído (dolor abdominal, vómitos, rubicundez, cefalea pulsátil), provocado por disminución del metabolismo del acetaldehído 2. La intoxicación aguda aumenta el efecto anticoagulante por inhibir las enzimas microsomales. La intoxicación crónica reduce el efecto de anticoagulantes por aumentar la actividad de las enzimas microsomales. 3. Puede enmascarar la clínica del delirium tremens 4. Efecto Disulfiram 5. Potenciación de la depresión del SNC. 6. Aumenta el riesgo de acidosis láctica. 7. Aumento del efecto hipoglucemiante 8. Sme. tipo Disulfiram 9. Hemorragia GI por acción aditiva 10. Clorpropamida produce Sme. tipo Disulfiram. El uso crónico reduce la actividad de los hipoglucemiantes por inducción enzimática.
Alopurinol con: 1. Anticoagulantes orales 2. Teofilina 3. Tiazidas	1. Aumento del efecto anticoagulante por inducción enzimática 2. Aumenta el riesgo de toxicidad por teofilina por disminuir su metabolismo 3. Aumento de la toxicidad por Alopurinol
Amantadina con: • Anticolinérgicos	Alucinaciones, confusión, pesadillas
Aminoglucósidos con: 1. Anticoagulantes orales 2. Cefalotina 3. Curarizantes 4. Digoxina 5. Furosemida	1. Riesgo de hipovitaminosis y excesivo efecto anticoagulante 2. Aumenta el riesgo de nefrotoxicidad 3. Aumenta el riesgo de parálisis y paro respiratorio por acción aditiva en el bloqueo neuromuscular 4. La Neomicina reduce la absorción de la Digoxina 5. Aumenta el riesgo de ototoxicidad por efecto aditivo
Amiodarona con: 1. Anticoagulantes orales 2. Digoxina	1. Aumento del efecto anticoagulante por disminución de su metabolismo 2. Puede aumentar los niveles séricos y el efecto de la Digoxina
Ampicilina con: • Anticonceptivos orales	Disminución del efecto anticonceptivo por disminuir la circulación entero-hepática
Anestésicos generales con: • Hipotensores	Hipotensión arterial

Anfotericina B con: <ol style="list-style-type: none"> 1. Curariformes 2. Digitálicos 3. Miconazol 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aumento del efecto del curariforme. 2. Aumento de toxicidad de la digital. Hipopotasemia 3. Disminución del efecto del antifúngico
Antiácidos con: <ol style="list-style-type: none"> 1. β-bloqueantes 2. Cimetidina 3. Digoxina 4. Indometacina 5. Ketoconazol 6. Salicilatos 7. Teofilina 8. Tetraciclinas orales 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Disminución de la absorción y efecto del atenolol 2. Disminuye su absorción. Administrar separados 3. Disminución de la absorción de la digoxina 4. Disminución de la absorción de la Indometacina 5. Disminución de su absorción 6. Aumento de la eliminación renal de salicilatos 7. Posible aumento del efecto de la teofilina de acción prolongada, por aumento de la absorción 8. Disminución de su absorción
Anticoagulantes orales con: <ol style="list-style-type: none"> 1. Alcohol 2. Alopurinol 3. Amiodarona 4. Esteroides, anabólicos y andrógenos 5. Anticonceptivos orales 6. Antidiabéticos orales 7. Barbitúricos 8. Carbamazepina 9. Cloranfenicol 10. Colestiramina 11. Cimetidina 12. Clofibrato 13. Disulfiram 14. Eritromicina 15. Fenitoína 16. Griseofulvina 17. Indometacina 18. Metronidazol 19. Miconazol 20. Rifampicina 21. Salicilatos 22. Sulfas 23. Hormonas tiroideas 	<ol style="list-style-type: none"> 1. (ver antes) 2. (ver antes) 3. Disminución del metabolismo de anticoagulantes 4. Aumento del efecto de anticoagulantes 5. Disminución del efecto anticoagulante por aumento de los factores VII y X 6. Interacciones mutuas con incremento del efecto de ambos 7. Disminución del efecto anticoagulante por inducción enzimática 8. Disminución del efecto anticoagulante por inducción enzimática 9. Aumento del efecto anticoagulante por inhibición enzimática 10. Disminución del efecto anticoagulante por fijación en intestino 11. Aumento del efecto anticoagulante por inhibición enzimática 12. Aumento del efecto anticoagulante por desplazamiento en los sitios de unión 13. Aumento del efecto anticoagulante por inhibición enzimática 14. Aumento del efecto anticoagulante, por disminución del metabolismo 15. Aumento de la toxicidad de la Fenitoína con el Dicumarol por inhibición enzimática 16. Disminución del efecto anticoagulante por inducción enzimática 17. Aumento del riesgo hemorrágico por inhibición de la función plaquetaria 18. Aumento del efecto anticoagulante por inhibición enzimática 19. Aumento del efecto anticoagulante 20. Disminución del efecto anticoagulante por inducción enzimática 21. Aumento del riesgo hemorrágico por inhibición de la función plaquetaria 22. Aumento del efecto anticoagulante por inhibición enzimática y desplazamiento de los sitios de unión 23. Aumento del efecto anticoagulante por aumento del catabolismo de los factores de la coagulación
Anticolinérgicos con: <ul style="list-style-type: none"> • Fármacos variados 	Al modificar el pH gástrico y la velocidad del tránsito GI interfieren con la absorción de muchos fármacos

Continúa de página anterior

<p>Anticonceptivos orales con:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ampicilina 2. Anticoagulantes orales 3. Barbitúricos 4. Carbamazepina 5. Fenitoína 6. Hipoglucemiantes orales 7. Rifampicina 8. Tetraciclinas 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Disminución del efecto anticonceptivo 2. Disminución del efecto anticoagulante por aumento de los factores VII y X 3. Disminución del efecto anticonceptivo por inducción enzimática 4. Disminución del efecto anticonceptivo por inducción enzimática 5. Disminución del efecto anticonceptivo por inducción enzimática 6. Disminución de la hipoglucemia por tolerancia periférica a la insulina 7. Disminución del efecto anticonceptivo por inducción enzimática (aumento del metabolismo de los estrógenos) 8. Disminución del efecto aticonceptivo
<p>Antidepresivos tricíclicos con:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anticolinérgicos 2. Anticonceptivos hormonales 3. Barbitúricos 4. Clonidina 5. Fenitoína 6. Inhibidores de la MAO 7. Levodopa 8. Simpaticomiméticos 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Efecto anticolinérgico aditivo 2. Reducen los niveles de tricíclicos y su eficacia por aumentar su metabolismo 3. Reducen el efecto antidepresor por inducción enzimática 4. Reducen el efecto hipotensor 5. Aumenta la toxicidad de la Fenitoína con la Imipramina 6. Hiperpirexia y convulsiones 7. Reduce el efecto hipotensor por disminuir su absorción 8. Hipertensión por inhibir el proceso de captación en la neurona adrenérgica
<p>Barbitúricos con:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alcohol 2. Anticoagulantes orales 3. Antidepresivos tricíclicos 4. β-bloqueantes 5. Cloranfenicol 6. Anticonceptivos orales 7. Corticoides 8. Digoxina 9. Doxiciclina 10. Haloperidol 11. Meperidina 12. Paracetamol 13. Rifampicina 14. Valproato 	<ol style="list-style-type: none"> 1. (ver antes) 2. Disminución del efecto anticoagulante por inducción enzimática 3. Disminución del efecto antidepresor por inducción enzimática 4. Disminución del efecto β-bloq. por inducción enzimática 5. Aumento del efecto barbitúrico por inhibición enzimática 6. Disminución del efecto anticonceptivo por inducción enzimática 7. Disminución del efecto corticoideo por inducción enzimática 8. Disminución del efecto de la digoxina por inducción enzimática 9. Disminución del efecto de la Doxiciclina por inducción enzimática 10. Disminución del efecto del Haloperidol por inducción enzimática 11. Aumento de la depresión del SNC por aumento de los metabolitos de la Meperidina 12. Reducción del efecto y aumento de la toxicidad del Paracetamol 13. Disminución del efecto barbitúrico por inducción enzimática 14. Aumento del efecto del Fenobarbital por disminución de su metabolismo

Benzodiazepinas con: 1. Alcohol 2. Cimetidina 3. Disulfiram	1. (ver antes) 2. Aumenta el efecto de las BZD por inhibición enzimática 3. Aumenta el efecto de las BZD por inhibición enzimática
Captipril con: Ácido acetil-salicílico	Disminución del efecto hipotensor, por disminución de las prostaglandinas
Carbamazepina con: 1. Anticoagulantes orales 2. Anticonceptivos orales 3. Doxiciclina 4. Eritromicina 5. Fenitoína 6. Fenobarbital	1. Disminución del efecto anticoagulante por inducción enzimática 2. Disminución del efecto anticonceptivo por inducción enzimática 3. Disminución del efecto de la Doxiciclina por inducción enzimática 4. Aumento del efecto de la Carbamazepina por inhibición de su metabolismo 5. Reduce los niveles de Carbamazepina por inducción enzimática 6. Reduce los niveles de Carbamazepina por inducción enzimática
Cefalotina con: Antibióticos aminoglucósidos	Aumento de la nefrotoxicidad
Clindamicina con: 1. Atropina 2. Curariformes	1. Diarrea, colitis 2. Bloqueo neuromuscular
Clonidina con: 1. Anestésicos generales 2. Antidepresivos tricíclicos 3. Hipoglucemiantes orales 4. Levodopa 5. Propanolol 6. Simpaticomiméticos	1. Hipotensión arterial por mecanismo aditivo 2. Disminución del efecto hipotensor 3. Disminución de los signos de hipoglicemia por inhibición de la respuesta catecolinérgica 4. Disminución del efecto de la Levodopa 5. Hipertensión arterial paradójica 6. Disminución del efecto hipotensor por efecto antagónico
Cloranfenicol con: 1. Barbitúricos 2. Dicumarínicos 3. Hipoglucemiantes	1. Aumento del efecto barbitúrico por inhibición enzimática 2. Aumento del efecto anticoagulante por inhibición enzimática 3. Aumento de la hipoglucemia sulfonilureica por inhibición enzimática
Colestiramina con: 1. Anticoagulantes orales 2. Digoxina 3. Hormonas tiroideas	1. Disminución del efecto anticoagulante por fijación en el intestino 2. Disminución del efecto de la Digoxina por fijación en el intestino 3. Disminución del efecto de las hormonas por fijación en el intestino
Corticoides con: 1. Barbitúricos 2. Diuréticos (excepto los ahorradores de K) 3. Efedrina 4. Fenitoína 5. Rifampicina	1. Disminución del efecto corticoideo por inducción enzimática 2. Aumento de la pérdida de potasio 3. Disminución del efecto de la Dexametasona 4. Disminución del efecto corticoideo por inducción enzimática 5. Disminución del efecto corticoideo por inducción enzimática
Curarizantes con: 1. Aminoglucósidos 2. Anfotericina B 3. Clindamicina 4. Opiáceos	1. Sinergismo en el bloqueo neuromuscular 2. Aumento del efecto paralizante por hipokalemia 3. Bloqueo neuromuscular por acción aditiva 4. Aumentan la depresión respiratoria por acción aditiva

Continúa de página anterior

<p>Digoxina con:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anfotericina B 2. Antiácidos 3. Calcio antagonistas 4. Diuréticos (excepto los ahorradores de K) 5. Neomicina 6. Simpaticomiméticos 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aumento de la toxicidad de la Digoxina por hipopotasemia 2. Disminución del efecto de la digoxina por disminución de su absorción 3. Aumentan los niveles séricos y efectos de la Digoxina 4. Aumento de la toxicidad de la Digoxina por hipopotasemia 5. Posible disminución del efecto digoxínico 6. Aumento de la tendencia a las arritmias por efectos aditivos
<p>Diuréticos tiazídicos con:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Corticoides 2. Curariformes 3. Digitálicos 4. Indometacina 5. Litio 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aumento de la pérdida de potasio 2. Aumento del efecto curariforme por hipopotasemia 3. Aumento de la toxicidad digitálica por hipopotasemia 4. Disminución del efecto hipotensor y natriurético, por inhibición de la síntesis de prostaglandinas 5. Aumento de la toxicidad por Litio por disminución de su depuración renal
<p>Dopamina con: Fenitoína</p>	<p>Hipotensión arterial en pacientes críticamente enfermos tratados con Fenitoína por vía EV</p>
<p>Eritromicina con:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anticoagulantes orales 2. Teofilina 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aumento del efecto anticoagulante, por disminución de su metabolismo 2. Aumento del efecto de la Teofilina, dosar teofilinemia
<p>Espironolactona con:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anestésicos generales 2. Sales de potasio 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hipotensión arterial 2. Hiperpotasemia por efecto aditivo
<p>Fenitoína con:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alcohol 2. Anticoagulantes orales 3. Anticonceptivos orales 4. Antidepresivos tricíclicos 5. Cloranfenicol 6. Corticoides 7. Disulfiram 8. Dopamina 9. Doxicilina 10. Furosemida 11. Haloperidol 12. Hormonas tiroideas 13. Levodopa 14. Lidocaína 	<ol style="list-style-type: none"> 1. (ver antes) 2. (ver antes) 3. Disminución del efecto anticonceptivo 4. Aumento de la toxicidad de la Fenitoína con Imipramina 5. Aumento de la toxicidad de la Fenitoína por inhibición enzimática 6. Disminución del efecto corticoideo por inducción enzimática 7. Aumento del efecto de la Fenitoína por inhibición del metabolismo 8. Hipotensión en pacientes críticamente enfermos tratados con Fenitoína EV 9. Disminución del efecto de la Doxiciclina por inducción enzimática 10. Disminución de la absorción de la Furosemida 11. Disminución del efecto del Haloperidol por inducción enzimática 12. Disminución de los niveles séricos de T3 y T4 por aumento de su metabolismo 13. Disminución del efecto de la Levodopa 14. Aumento del efecto depresor cardíaco

Continúa de página anterior

<p>Furosemida con:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. β-bloqueantes 2. Corticoides 3. Curariformes 4. Digitálicos 5. Fenitoína 6. Indometacina 7. Litio 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aumento del efecto del Propanolol, controlar el efecto cardiovascular del paciente 2. Aumento de la pérdida de potasio 3. Aumento del efecto curariforme por hipopotasemia 4. Aumento de la toxicidad digitálica por hipopotasemia 5. Disminución de la diuresis 6. Disminución del efecto hipotensor y de la natriuresis por inhibición de las prostaglandinas 7. Aumento de la toxicidad por Litio por disminución de la depuración renal del mismo
<p>Griseofulvina con: Anticoagulantes orales</p>	<p>Disminución del efecto anticoagulante por inducción enzimática</p>
<p>Haloperidol con:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Barbitúricos 2. Fenitoína 3. Indometacina 4. Litio 5. Metildopa 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Disminución del efecto del Haloperidol por inducción enzimática 2. Disminución del efecto del Haloperidol por inducción enzimática 3. Somnolencia intensa, evitar su uso combinado 4. Aumento de toxicidad por Haloperidol 5. Aumento de toxicidad por Haloperidol
<p>Halotano con: Aminas simpaticomiméticas</p>	<p>Arritmias cardíacas</p>
<p>Heparina con:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ácido acetil-salicílico 2. Cefalosporinas 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aumento del riesgo de hemorragias por inhibición de la función plaquetaria 2. Posible aumento de hemorragias
<p>Hipoglucemiantes orales con:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alcohol 2. Anabolizantes, esteroides 3. Anticoagulantes orales 4. Anticonceptivos orales 5. Cloranfenicol 6. Clofibrato 7. Clonidina 8. Dicumarol 9. Inhibidores de la MAO 10. β-bloqueantes 11. Rifampicina 12. Salicilatos 13. Sulfas 14. Tetraciclinas 	<ol style="list-style-type: none"> 1. (ver antes) 2. Aumento de la hipoglucemia 3. (ver antes) 4. Disminución de la hipoglucemia 5. Aumento de la hipoglucemia por inhibición enzimática 6. Aumento de la hipoglucemia 7. Disminución de los signos de hipoglucemia por disminución de la respuesta catecolinérgica a la hipoglucemia 8. Aumento de la hipoglucemia por inhibición enzimática 9. Aumento de la hipoglucemia con Tolbutamida por inhibición enzimática 10. Hipoglucemia prolongada por disminución de la glucogenolisis. Enmascara la taquicardia y el temblor por bloqueo de los receptores β. Hipertensión arterial durante la hipoglucemia por bloqueo de los efectos β de la Adrenalina 11. Disminución del efecto hipoglucemiante por inducción enzimática 12. Aumento de la hipoglucemia, especialmente con Clorpropamida 13. Aumento de hipoglucemia 14. Posible aumento del efecto hipoglucemiante y de la acidosis láctica de la Metformina
<p>Hormonas tiroideas con:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anticoagulantes orales 2. Colestiramina 3. Fenitoína 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aumento del efecto anticoagulante por aumento del metabolismo de los factores de la coagulación 2. Disminución del efecto de las hormonas por fijación de las mismas en el intestino 3. Disminución de los niveles de T3 y T4 por aumento del metabolismo

Continúa de página anterior

<p>Indometacina con:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Antiácidos 2. Anticoagulantes orales 3. β-bloqueantes 4. Diuréticos 5. Haloperidol 6. Litio 7. Simpaticomiméticos 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Disminución del efecto de la Indometacina por disminución de su absorción 2. Aumento del riesgo de hemorragias por inhibición de la función plaquetaria 3. Disminución del efecto hipotensor por disminución de las prostaglandinas 4. Disminución del efecto hipotensor y natriurético de la Furosemida y las tiazidas, posiblemente por inhibición de las prostaglandinas 5. Somnolencia intensa, no combinar 6. Aumento de la toxicidad por Litio por disminución de la excreción renal del mismo 7. Hipertensión arterial grave
<p>Ketoconazol con:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Antiácidos 2. Cimetidina 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Disminución del efecto del ketoconazol por disminución de su absorción 2. Disminución de la absorción del ketoconazol, administrarlos separados
<p>Levodopa con:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anticolinérgicos 2. Antidepresivos tricíclicos 3. Clonidina 4. Fenitoína 5. Inhibidores de la MAO 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Disminución del efecto de la Levodopa por disminución de su absorción 2. Disminución del efecto de la Levodopa por disminución de su absorción 3. Disminución del efecto de la Levodopa 4. Disminución del efecto de la Levodopa
<p>Lidocaína con:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cimetidina 2. Fenitoína 3. Propanolol 	<ol style="list-style-type: none"> 1. (ver antes) 2. (ver antes) 3. Aumento del efecto lidocaínico por disminución de la depuración renal de la Lidocaína
<p>Litio con:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diuréticos (excepto ahorradores de K) 2. Haloperidol 3. Indometacina 4. Metildopa 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aumento de la toxicidad por Litio por disminución de su depuración renal 2. Aumento de la toxicidad del Haloperidol 3. Aumento de la toxicidad por Litio por disminución de su depuración renal 4. Aumento de la toxicidad por Litio
<p>Meperidina con:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Barbitúricos 2. Curariformes 3. Inhibidores de la MAO 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aumento de la depresión del SNC por aumento de los metabolitos de la meperidina 2. Aumento de la depresión respiratoria por acción aditiva 3. Hipertensión arterial, hipotensión y coma
<p>Metoclopramida con: Cimetidina</p>	<p>Disminución del efecto de la Cimetidina por disminución de su absorción</p>
<p>Ranitidina con: β-bloqueantes</p>	<p>Posible aumento del efecto bloqueante, por disminución del metabolismo de los β-bloqueantes</p>
<p>Rifampicina con:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anticoagulantes orales 2. Anticonceptivos orales 3. Barbitúricos 4. Corticoides 5. Digoxina 6. Hipoglucemiantes orales 7. Metadona 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Disminución del efecto anticoagulante por inducción enzimática 2. Disminución del efecto anticonceptivo por aumento del metabolismo de los estrógenos 3. Disminución del efecto barbitúrico por inducción enzimática 4. Disminución del efecto corticoideo por inducción enzimática 5. Disminución del efecto de la digoxina por inducción enzimática 6. Disminución del efecto hipoglucemiante por inducción enzimática 7. Síntomas de supresión de Metadona por inducción enzimática

Continúa de página anterior

<p>Teofilina con:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Antiácidos 2. Carbamazepina 3. Cimetidina 4. Eritromicina 5. Hábito tabáquico 6. Propanolol 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aumento del efecto teofilínico por aumento de su absorción (en preparados de acción prolongada) 2. Disminución del efecto teofilínico por inducción enzimática 3. Aumento de la toxicidad de la Teofilina por inhibición de su metabolismo 4. Aumento de la toxicidad de la Teofilina por inhibición de su metabolismo 5. Disminución del efecto de la Teofilina por aumento de su metabolismo 6. Aumento del efecto de la Teofilina por disminución de su eliminación renal
<p>Tetraciclinas con:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Antiácidos 2. Anticonceptivos orales 3. Barbitúricos 4. Bismuto 5. Carbamazepina 6. Fenitoína 7. Hierro oral 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Disminución del efecto de las Tetraciclinas por disminución en su absorción 2. Disminución del efecto anticonceptivo 3. Disminución del efecto de la Doxiciclina por inducción enzimática 4. Disminución del efecto de la Doxiciclina por disminución de su absorción 5. Disminución del efecto de la Doxiciclina por inducción enzimática 6. Disminución del efecto de la Doxiciclina por inducción enzimática 7. Disminución del efecto de las Tetraciclinas por disminución de su absorción

Inducción enzimática se refiere a sobreestimulación de las enzimas microsomales hepáticas, las que aceleran el metabolismo de las drogas. Inhibición enzimática sería la inversa.

FÁRMACOS QUE DEBEN SER EVITADOS O USADOS CON CAUTELA EN PACIENTES CON HEPATOPATÍAS

Fármaco	Efecto adverso hepático
Anabólicos hormonales	Toxicidad hepática dosis dependiente
Analgésicos: 1. Salicilatos 2. Paracetamol 3. Analgésicos narcóticos (morfina, etc.)	1. Incrementa el riesgo de toxicidad, dosis dependiente 2. Toxicidad hepática dosis dependiente. 3. Evitarlos, pueden precipitar el coma hepático
Anestésicos: • Halotano	Toxicidad hepática idiopática
Antiarrítmicos: • Lidocaína	Se debe ajustar la dosis, ya que su metabolismo está disminuido
Antiasmáticos: • Teofilina	Disminuir la dosis, ya que su metabolismo está disminuido
Anticoagulantes orales	Evitarlos, ya que aumentan sus efectos por reducción de su metabolismo
Antidiabéticos orales: 1. Biguanidas 2. Sulfonilureas	1. Evitarlas, incrementan el riesgo de acidosis láctica 2. Evitarlas, incrementan el riesgo de hipoglicemia
Antiepilépticos	El fenobarbital puede precipitar al coma. La dosis de Fenitoína debe ser reducida para evitar toxicidad hepática y ajustar su dosis por metabolismo reducido. El Ácido Valproico puede producir también hepatotoxicidad
Antibióticos: 1. Cloranfenicol 2. Sulfas 3. Clindamicina 4. Eritromicina 5. Nitrofurantoina 6. Tetraciclinas	1. Aumenta el riesgo de aplasia medular, evitarlo 2. Toxicidad idiosincrásica 3. Reducir la dosis por menor metabolismo 4. Puede causar toxicidad, más común en adultos 5. Toxicidad idiosincrásica 6. Toxicidad hepática dosis dependiente.
Corticoides	Sus efectos adversos se vuelven más frecuentes. Evitarlos
Diuréticos	Producen hipocalcemia y pueden precipitar al coma
Ginecología: • Anticonceptivos orales	Incrementan el riesgo de colestasis o prurito, evitar su administración por riesgo de toxicidad idiosincrásica
Hipotensores: • Propanolol • Metildopa	Se debe reducir la dosis por menor metabolismo Toxicidad idiosincrásica
Psicofármacos: 1. Antidepresivos 2. Hipnóticos sedantes 3. Tranquilizantes mayores	1. Los tricíclicos son preferibles que los IMAOS, pero sus efectos sedantes están aumentados 2. Se debe disminuir la dosis por disminución de su metabolismo excepto el Lorazepam el cual es el fármaco indicado en este tipo de trastornos 3. Disminuir la dosis de la Clorpromacina por menor metabolismo, aumento de riesgo de hepatotoxicidad

Bibliografía

1. Velázquez G. *Farmacología básica y clínica*. Madrid: Panamericana, 2005.
2. Rang H.P. y Dale M.M. *Farmacología*, Madrid: Harcourt/Churchill Livingstone, 2004.
3. Florez J. *Farmacología Humana*. Ed. Masson, 2003.
4. Litter M., Brown. *Farmacología*. 7ª ed., Buenos Aires: El Ateneo, 1988.
5. Dominguez-Gil A. *La circulación del medicamento en el organismo. Farmacocinética*. Madrid: Farmaindustria Serie Científica, 2001.
6. Abad Santos F., Martínez Sancho E., Gálvez Múgica M.A. "Estudios de bioequivalencia. Genéricos y sustitución de medicamentos". En: García A., Andía L. *El Ensayo Clínico en España*. Madrid: Farmaindustria 2001.
7. Food and Drug Association Website, <http://www.fda.org>
8. British Medical Journal, <http://www.medfarm.unito.it>
9. Levine R. *Pharmacology: Drugs Actions and Reactions*. 2ª ed., Boston: Mass, 2000.
10. Katzung B.G. *Farmacología Básica y Clínica*, 8ª ed., México: El Manual Moderno, 2002.
11. Jawetz E., Merlnik J., Adalberg E. *Microbiología Médica*. 16ª ed., México, El Manual Moderno, 1996.
12. Rodríguez C.R. *Vademecum Académico de Medicamentos*. 3ª ed., México: McGraw Hill Interamericana, 1999.
13. Lüllmann, H., Mohr, K. *Atlas de Farmacología*. 2ª ed., Buenos Aires: Masson, 2004.
14. Best y Taylor. *Bases fisiológicas de la patología médica*, 13ª ed. Madrid: Médica Panamericana, 2003.
15. Kalant H., Roschlau W.H.E. (editores). *Principios de Farmacología Médica*. 6ª ed. en castellano. México: Oxford University Press, 1998. Traducido en 2002, de la 6ª ed. publicada en inglés en 1998.
16. Page C.O., Curtis M.J., Sutter M.C., Walker J.A., Hoffman B.B. *Farmacología Integrada*, Madrid: Harcourt España S.A., 1998 (Versión en español de la obra original en inglés de 1997 *Integrated Pharmacology*, Mosby).
17. Farreras S. y Rozman C. *Medicina Interna*, 13ª ed., Madrid: Harcourt, 2000.
18. Rouvière H., A. Delmas. *Anatomía Humana*, Madrid: Harcourt, 2001.
19. Geneser F. *Histología*, 3ª ed., Buenos Aires: Médica Panamericana, 2002.
20. <http://www.infomed.com>
21. Houssay B., E. Cingolani. *Fisiología Humana*, 7ª ed., Buenos Aires: El Ateneo, 2000.
22. AGA. "Technical Review on Nausea and Vomiting". *Gastroenterology* 2001;120:263-286.
23. Harrison J. *Principios de Medicina Interna*. 15ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España, 2002
24. Florez J. *Farmacología humana*. 3ª ed. Barcelona: Masson, 1997.
25. Goodman L.S. & Gilman A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 10ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2003.
26. Tiorfan°. Ficha técnica de la especialidad. Agencia Española del Medicamento (AGE-MED). Ministerio De Sanidad y consumo 2002.
27. *Diario electrónico de la Sanidad*, <http://www.elmedicointeractivo.com>
28. Guyton, A. & J. Hall. *Tratado de fisiología médica*. México DF: McGraw Hill, 2001.
29. Flórez J., Armijo J.A., Mediavilla A. *Farmacología humana*. 4ª ed. Madrid: Masson; 2000.
30. Mosquera González J.M. *Farmacología para Enfermería*. 3ª ed. Madrid: MacGraw-Hill Interamericana; 2001.
31. Taylor M.N.F., P.J.W. Reide. "Lo esencial en Farmacología". En: *Cursos "Crash" de Mosby*.

- 1ª ed. Madrid: Harcourt Brace de España, S.A., 1999.
32. Ganong W.F. *Fisiología médica*, 20ª ed, México: El Manual Moderno, 2006.
 33. Best C.H. & N.B. Taylor. *Bases Fisiológicas de la Práctica Médica*, 12ª ed., Buenos Aires: Médica Panamericana, 2003.
 34. Medimecum. *Guía de terapia farmacológica*, 1ª ed., Barcelona: Adis Internacional, 2006.
 35. García Merletti M., Gonzales A., Zambraño J. *Manual de Fármacos en Cardiología*, 1ª ed. Buenos Aires: Akadia, 2004.
 36. Vallory. *Vademécum*, 30ª ed., Buenos Aires: Ediciones Médicas S.A., 1999.
 37. O. Cummins (editor). *AVCA Manual Para Proveedores*. 1ª ed. en español. New York: American Heart Association, 2002.
 38. *Medical Encyclopedia*. <http://www.medilneplus.gov>
 39. Chandalia M., Garg A., Grundy S.M. "Beneficial Effects of High Dietary Fiber Intake in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus". *N Engl J Med* 2000 May 11;342:1392-1398.
 40. Maggs R., Page S.L., Rife F.S., Walton V. "Efficacy and Metabolic Effects of Metformin and Troglitazone in Type 2 Diabetes Mellitus". *N Engl J Med* Mar 26 2003;338:867-873.
 41. DiBianco R. "Recent Advances in Cardiology Pharmacology". *N Engl J Med* Nov 17 2003; 331:1387.
 42. Confederación Médica de la República Argentina. *Formulario Terapéutico Nacional*, 10ª ed., Buenos Aires: COMRA, 2005.
 43. Organización Mundial de la Salud Programa de Acción sobre Medicamentos Esenciales. *Guía de la Buena Prescripción*, 1ª ed., Ginebra: OMS editora, 1994.
 44. Myeck M.J., Harvey R., Champe P. *Farmacología*, 2ª ed., México: McGraw-Hill Interamericana, 2004.
 45. Neal M.J. *Farmacología Médica en Esquemas*, 4ª ed., Buenos Aires: CTM Servicios Bibliográficos S.A., 2003.
 46. Battagliotti C., A. Greca. *Terapéutica Clínica*, 1ª ed., Rosario: Corplus, 2005.
 47. Araya M., S. Padilla. "Evolución de la mortalidad por enfermedad isquémica del corazón e infarto agudo del miocardio en Costa Rica, 1970-2001". *Rev Panam Salud Pública*. 2004;16(5):295-301.
 48. PAHO/OPS. "Efectos de la metformina en la composición corporal de personas con factores de riesgo de diabetes tipo 2". *Rev Panam Salud Pública*. 2005;18(3):206-206.
 49. PAHO/OPS. "Perspectivas para la prevención y control de la enfermedad cardiovascular en Cuba". *Rev Panam Salud Pública*. 2006;19(2):125-126.
 50. Hojo M., Miwa H., Yokoyama T. y col. "Tratamiento de la dispepsia funcional con ansiolíticos y antidepresivos: revisión sistemática". *J Gastroenterol*, 2005;40:1036-1042.
 51. Leontiadis G.I., Sharma V.K., Howden C.V. "Tratamiento de la úlcera péptica sangrante con inhibidores de la bomba de protones: Revisión sistemática y metaanálisis". *BMJ* 2005;330(7491):568.
 52. Moya Mir M.S. *Normas de Actuación en Urgencias*, 1ª ed., Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2000.

Índice alfabético

A

- Acarbosa 158
- Acetaldehído 91
- Acetaminofen 193
- Acetazolamida 107
- Acetilcolina 43
- Acetilcolinesterasa (AChE) 47
- Aciclovir 174
- Ácido acetilsalicílico 189
- Adenosina 107
- Adrenalina 55
- Alcohol deshidrogenasa 90
- Alergia, antagonistas H1 199
- Alopurinol 196
- Alprazolam 68
- Amiloride 109
- Aminofilina 184
- Aminoglucósidos 133
- Amiodarona 107
- Amitriptilina 64
- Amoxicilina 127
- Ampicilina 127
- Andrógenos 169
- Anfetaminas 60
- Anfotericina 145
- Angina de pecho 99
- Angiotensina 97
- Ansiedad 68
- Ansiolíticos 68
- Antiácidos 178
- Antiandrógenos 172
- Antianginosos 99
- Antiarrítmicos 103
- Antibacterianos 121
- Anticoagulantes 117
- Anticolinesterasas 49
- Anticonvulsivantes 82
- Antidepresivos 63
- Antidiabéticos 151
- Antieméticos 179
- Antiepilépticos 117
- Antiestrógenos 167
- Antifúngicos 145
- Antihipertensivos 94
- Antihistamínicos 199
- Antiinflamatorios 187
- Antimicóticos 145
- Antimuscarínicos 51
- Antipiréticos 187
- Antiprogestágenos 167
- Antipseudomonas 127
- Antipsicóticos 78
- Antitrombóticos 117
- Antiulcerosos 175
- Antivirales 174
- Arritmias cardíacas 103
- Asma 181
- Aspirina 189
- Astemizol 199
- Atenolol 61, 96
- Aterovastatina 112
- Atropina 51
- Azoles 145
- AZT 148
- Aztreonam 133

B

- Beclometasona 183
- Bencilpenicilina 127
- Benzodiazepinas 68
- Betalactamasas 129
- Betametasona 161

Betanecol 48
 Biguanidas 157
 Biodisponibilidad 26
 Bloqueadores despolarizantes 53
 Broncodilatadores 180
 Budesonide 183
 Buspirona 71
 Butirofenonas 78

C

Cafeína 184
 Candidiasis 147
 Captopril 96
 Carbacol 48
 Carbamazepina 117
 Carbapenems 133
 Carbidopa 81
 Carbón activado 205
 Carvedilol 62
 Cefalexina 131
 Cefalosporinas 131
 Cefotaxima 132
 Cefuroxima 132
 Ciclooxygenasa 187
 Cinética de orden 0 27
 Cinética de primer orden 27
 Ciprofloxacina 139
 Claritromicina 138
 Clindamicina 143
 Clomifeno 167
 Clonazepam 68
 Clonidina 59, 95
 Cloranfenicol 136
 Clorfenidramina 199
 Clorpromazina 78
 Clorpropamida 156
 Clortalidona 109
 Clotrimazol 145
 Clozapina 78
 Codeína 77
 Colchicina 195
 Colestipol 113
 Colestiramina 113
 Contraceptivos 167
 Convulsiones 117
 Corticoides 158
 Cortisona 159
 Cortisol 159
 Cotrimoxazol 137

Crisis de ausencia 119
 Curvas dosis-respuesta 38

D

Depresión 63
 Dermatomicosis 145
 Dexametasona 160
 Diazepam 68
 Diclofenac 191
 Difenhidramina 199
 Digoxina 115
 Dihidropiridinas 102
 Diltiazem 102
 Dimedrinato 199
 Dislipemia 112
 Disulfiram 91
 Diuréticos 107
 Dobutamina 55
 Dolor, tratamiento 187, 76
 Dopamina 78
 Doxiciclina 141

E

Efedrina 60
 Eliminación de fármacos 21
 Emesis 179
 Enalapril 96
 Epinefrina 57
 Eritromicina 138
 Escopolamina 51
 Esofagitis por reflujo 175
 Espironolactona 111
 Esquizofrenia 78
 Estatinas 112
 Estradiol 163
 Estreptomina 133
 Estrógenos 163
 Etanol 87
 Etinil estradiol 167
 Excreción de fármacos 21

F

Farmacocinética 15
 Farmacodinámica 33
 Fenitoína 83
 Fenotiazinas 78
 Fenoxibenzamina 61
 Fenoximetilpenicilina 127
 Fibratos 114

Fibrilación auricular 103
 Fisostigmina 49
 Flecainida 106
 Fluconazol 145
 Fludrocortisona 161
 Fluoroquinolonas 139
 Fluoxetina 65
 Fluticasona 183
 Formaldehído 91
 Furosemda 107

G

GABA receptor 69
 Ganciclovir 148
 Gastritis, tratamiento 175
 Gemfibrocil 114
 Gentamicina 133
 Gestodeno 167
 Glibenclamida 156
 Glicacida 156
 Glipicida 156
 Glucocorticoides 158
 Glucósidos cardíacos 115
 Gota 195
 Grand mal 117
 Griseofulvina 146

H

Haloperidol 78
 Helicobacter pylori 175
 Heparina 117
 Herpes virus 174
 Hexametonio 55
 Hidrocortisona 159
 Hidroclorotiazida 109
 Hidróxido de aluminio/magnesio 178
 Hiocina 51
 Hipercolesterolemia 112
 Hipogluceemia 152
 Hiperlipidemia 114
 Hiperpirexia, hipertermia 187
 Hiperuricemia 195
 Hipnóticos 68
 Histamina 199

I

Ibuprofeno 191
 Imipenem 133
 Indometacina 192

Infarto de miocardio 99
 Insomnio 68
 Insulina 151
 Ipratropio 184
 Isquemia, cardíaca 99
 Itraconazol 145

K

Ketoconazol 145

L

Labetalol 62
 Levodopa 81
 Levonorgestrel 167
 Lipocortina 158
 Litio 67
 Loperamida 77
 Lorazepam 68

M

Manía 63
 Medroxiprogesterona 165
 Meloxicam 195
 Meropenem 133
 Metacolina 48
 Metadona 77
 Metanol 90
 Metformina 157
 Metildopa 59
 Metilprednisolona 159
 Metilxantinas 184
 Metoclopramida 179
 Metoprolol 62
 Metronidazol 142
 Miconazol 145
 Mineralocorticoides 159
 Misoprostol 178
 Monóxido de carbono 209
 Morfina 75

N

Nalorfina 77
 Naloxona 77
 Naltrexona 78
 Naproxeno 191
 Nauseas 179
 Neomicina 133
 Neostigmina 50
 Neurolépticos 78

Nicotina 54
 Nifedipina 102
 Nitroglicerina 100
 Noradrenalina 57
 Nordazepam 68
 Norfloxacin 139

Omeprazol 177
 Opioides 71
 Organofosforados 49

Paracetamol 193
 Paratión 49
 Paroxetina 65
 Penicilinas 127
 Petit mal 117
 Picrotoxina 69
 Pilocarpina 49
 Piperacilina 130
 Pirencepina 15
 Plomo 220
 Pralidoxima 50
 Prazosin 61, 96
 Prednisolona 159
 Prednisona 159
 Preprpoinulina 152
 Probenecid 197
 Progesterona 165
 Progestágenos 165
 Prostaglandinas 187

Quinolonas 139

Ranitidina 176
 Reacciones adversas 11
 Renina 97

Salbutamol 183
 Salicilatos 189
 Salicilismo 191
 Salmeterol 183
 Sedantes 68
 Selegilina 65
 Serrralina 65

O**P****Q****R****S**

Simvastatina 112
 Síndrome del niño gris 136
 Síndrome de Reye 190
 Síndrome de Stevens-Johnson 131
 Sulfametoxazol 137
 Sulfonilureas 156

Tamoxifeno 167
 Teofilina 184
 Terazosina 96
 Terbutalina 183
 Terfenadina 199
 Testosterona 170
 Tetraciclinas 141
 Ticarcilina 130
 Tobramicina 136
 Tolerancia 41
 Transmisión colinérgica 46
 Transmisión adrenergica 47
 Triamcinolona 161
 Triamtireno 110
 Tricomoniasis 142
 Trimetafan 55
 Trimetroprim-sulfametoxazol 137
 Tromboembolia 117

Úlcera gastroduodenal 175
 Uricosúricos 197

Valproato 117
 Vancomicina 144
 Verapamilo 102
 Vigabatina 117
 Volumen de distribución 30
 Vómitos 179

Warfarina 118

Yohimbina 61

Zafirlukast 184
 Zolpidem 71

T**U****V****W****Y****Z**