

Farmacología

Índice

TEMA 1. INTRODUCCIÓN A LA FARMACOCINÉTICA.....	1
1.1. Absorción.....	1
1.2. Distribución.....	1
1.3. Biotransformación.....	1
1.4. Excreción.....	2
1.5. Empleo de fármacos en ancianos, embarazo y niños.....	2
1.6. Farmacocinética clínica.....	3
1.7. Reacciones Adversas a medicamentos.....	4
1.8. Interacciones medicamentosas.....	5
1.9. Fármacos genéricos.....	6
TEMA 2. FARMACOLOGÍA CARDIOVASCULAR Y DEL APARATO RESPIRATORIO.....	6
2.1. Farmacología del sistema nervioso autónomo.....	6
2.2. Inotrópicos.....	7
2.3. Diuréticos.....	10
2.4. Antagonistas del calcio (verapamilo, nifedipino, diltiacem, felodipino, amlodipino, lacidipino).....	12
2.5. Nitratos.....	12
2.6. Inhibidores de la ECA (captopril, enalapril, fosinopril, ramipril).....	12
2.7. Antagonistas de los receptores de la angiotensina (losartán, valsartán) (ARA-II).....	13
2.8. Agonistas β -2 adrenérgicos.....	13
2.9. Bromuro de Ipratropium. Tiotropium.....	13
2.10. Teofilina.....	13
2.11. Cromoglicato sódico y nedocromil. Montelukast.....	13
2.12. Corticoides.....	13
TEMA 3. ANTIBIÓTICOS.....	13
3.1. Generalidades.....	13
3.2. Betalactámicos.....	14
3.3. Glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina).....	16
3.4. Aminoglucósidos (gentamicina, amikacina, estreptomina, neomicina, tobramicina).....	17
3.5. Macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina, roxitromicina, josamicina).....	17
3.6. Lincosaminas (clindamicina).....	17
3.7. Cloranfenicol y tianfenicol.....	17
3.8. Tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina y minociclina).....	18
3.9. Sulfamidas (sulfisoxazol, sulfadiazina, sulfametoxazol) y trimetoprim.....	18
3.10. Quinolonas (ácido nalidíxico, ácido pipemídico, norfloxacin, ciprofloxacino, ofloxacino, moxifloxacino, levofloxacino).....	18
3.11. Rifampinas.....	19
3.12. Metronidazol.....	19
3.13. Antibióticos locales (bacitracina, ácido fusídico, mupirocina).....	19

3.14.	Estreptograminas. Linezolid. Telitromicina.....	20
3.15.	Antimicobacterianos (tuberculosis y otras mycobacterias).....	20
3.16.	Antifúngicos.....	20
3.17.	Antivirales.....	20
3.18.	Antiparasitarios.....	21
TEMA 4.	QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA.....	22
4.1.	Introducción.....	22
4.2.	Agentes alquilantes.....	22
4.3.	Compuestos de platino (cisplatino y carboplatino).....	22
4.4.	Antimetabolitos.....	22
4.5.	Alcaloides de origen vegetal.....	23
4.6.	Inhibidores de la topoisomerasa.....	23
4.7.	Antibióticos antitumorales.....	23
4.8.	Otros agentes.....	23
4.9.	Tratamiento endocrino.....	24
4.10.	Tratamiento biológico.....	24
TEMA 5.	ANTIÉPILEPTICOS.....	24
5.1.	Fármacos antiepilépticos de uso habitual.....	24
5.2.	Fármacos antiepilépticos de elección.....	24
5.3.	Mecanismo de acción.....	24
TEMA 6.	ANALGÉSICOS, ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS.....	25
6.1.	Analgésicos menores.....	25
6.2.	Analgésicos mayores (opiáceos).....	27
6.3.	Tratamiento del dolor.....	27
TEMA 7.	INTOXICACIONES.....	28
7.1.	Intoxicación por psicotropos.....	28
7.2.	Intoxicación por analgésicos.....	29
7.3.	Intoxicación por drogas de abuso.....	29
7.4.	Otros fármacos que causan intoxicación con frecuencia.....	29
7.5.	Antídotos específicos.....	30

TEMA 1. INTRODUCCIÓN A LA FARMACOCINÉTICA.

La *farmacocinética* es la parte de la Farmacología que estudia la evolución, es decir, las concentraciones del medicamento en el organismo, en función del tiempo y de la dosis. Trata, desde un punto de vista dinámico y cuantitativo, los fenómenos que determinan la disposición de un fármaco en su lugar de acción a partir de la forma de dosificación bajo la cual se administra: absorción, distribución, metabolismo o biotransformación, y excreción o eliminación de los medicamentos. Estos factores (incluida la forma de dosificación), determinan la concentración de un fármaco en su lugar de acción, de la cual dependen en gran parte sus efectos terapéuticos.

La *farmacodinámica* estudia los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción, cuando interactúan con su diana, en función de la concentración del fármaco en su lugar de acción.

La variabilidad farmacocinética y farmacodinámica explica una parte de las diferencias en las respuestas terapéuticas y tóxicas de los distintos individuos a los medicamentos.

1.1. Absorción.

Se denomina absorción al paso de un fármaco desde el exterior al medio interno. Existen cuatro factores que determinan la absorción de un fármaco: concentración, solubilidad, área de la superficie absorbente e irrigación de los tejidos donde se esté administrando la droga.

Los fármacos atraviesan las membranas por los siguientes mecanismos:

1. **Difusión pasiva** (las sustancias liposolubles se disuelven en el componente lipóideo de las membranas celulares, y las hidrosolubles, de bajo peso molecular, pasan a través de poros o canales).
2. **Transporte especializado** (transporte activo en contra de un gradiente electroquímico o de concentración, con consumo de energía (MIR 94-95, 173) y difusión facilitada, a favor de un gradiente de concentración).

Las vías de administración de un fármaco pueden ser directas o indirectas. En el primer caso se atraviesan las barreras naturales (piel, mucosa, etc) produciendo una efracción de las mismas. Es una vía indirecta cuando el medicamento tiene que atravesar la barrera natural por sí mismo.

1. VÍAS INDIRECTAS.

- a. **Vía oral (absorción gastrointestinal)**. Es fácil y segura, permitiendo la autoadministración de los fármacos. Es la más fisiológica y la más utilizada. En caso de sobredosificación se puede retirar fácilmente si no ha transcurrido demasiado tiempo. Sin embargo, presenta inconvenientes, entre los que destaca ser demasiado lenta para emplearse en situación de emergencia; la presencia de alimentos y otros medicamentos en el aparato digestivo modifica la rapidez e intensidad de la absorción, como por ejemplo el **hierro**, las **tetraciclinas**, la **ampicilina** o el **calcio**. La acidez del jugo gástrico o la presencia de enzimas proteolíticas pueden inactivar gran número de fármacos (este inconveniente puede obviarse recurriendo al empleo de cápsulas entéricas). Los medicamentos tienen que atravesar el sistema porta, pudiendo ser inactivados total o parcialmente (**efecto primer paso hepático**). No se puede utilizar esta vía cuando el paciente esté inconsciente.
- b. **Vía bucal y sublingual**. Cierta número de fármacos colocados sobre la mucosa bucal, normalmente debajo de la lengua, se absorben con gran rapidez, debido al escaso espesor del epitelio y a su rica vascularización. El sistema venoso de la mucosa bucal drena directamente en la vena cava y no en la porta, eludiendo el primer paso hepático. La **nitroglicerina** se puede administrar por esta vía en las crisis anginosas, el **captopril** en las crisis hipertensivas y los **opiáceos** para la analgesia.
- c. **Vía rectal**. Los fármacos administrados por esta vía se absorben de forma irregular, pueden irritar la mucosa y son incómodos de administrar. Sin embargo, puede recurrirse a ella en enfermos inconscientes. Elude parcialmente el paso por el hígado y no son destruidos por las enzimas digestivas. Ejemplos: **diazepam** en los niños pequeños, **mesalazina** y corticoides en la enfermedad inflamatoria intestinal.

- d. **Vía cutánea**. La piel es una vía de absorción muy deficiente, ya que consta de un epitelio poliestratificado de células cornificadas con función protectora, pero no absorbente, que no deja pasar agua ni sustancias hidrosolubles. Sin embargo, los parches transdérmicos de **nitritos** (angor), o **estrógenos** (menopausia/osteoporosis) y **fantanoilo** (opiáceo, para analgesia crónica); se utilizan con frecuencia.

2. VÍAS DIRECTAS.

- a. **Vía subcutánea**. El fármaco en solución o suspensión se inyecta debajo de la piel, difunde a través de las sustancia fundamental del tejido conectivo y penetra en el torrente circulatorio a través de los capilares. La enzima hialuronidasa favorece la difusión e incrementa la velocidad de absorción, así como la aplicación de calor y el masaje. Por el contrario, la administración de vasoconstrictores o la aplicación de frío retrasa y reduce la absorción. Se administran por esta vía con frecuencia: **heparinas** de bajo peso molecular, **morfina** e **insulina**.
- b. **Vía intramuscular**. La absorción es más rápida debido a la mayor irrigación del músculo estriado. Debe evitarse la administración de sustancias irritantes que provocan necrosis muscular. Es necesario evitar la punción de un tronco nervioso o de un vaso. No se debe utilizar en caso de anticoagulación o si existe un IAM o angor.
- c. **Vía intravascular**. La más empleada es la *intravenosa*, indicada principalmente en casos de emergencia y para administrar medicamentos irritantes por otras vías; permite la administración de fármacos o de soluciones en perfusión continua. La vía *intraarterial* se utiliza en caso de quimioterapia regional de algunos tumores (hepatocarcinoma inoperable), administración de contrastes radioopacos, o para la administración de vasodilatadores en el tratamiento de embolias arteriales.

1.2. Distribución.

El fármaco, una vez absorbido, se distribuye entre la sangre y los tejidos, pasando a través de varias membranas biológicas y uniéndose a diversos biopolímeros. La farmacocinética considera al organismo dividido en compartimentos virtuales en los que el medicamento está distribuido uniformemente. El número de compartimentos dependerá de la naturaleza del fármaco. Si éste no presenta afinidad por ningún elemento orgánico y se distribuye por toda el agua corporal, se trata de un modelo de distribución monocompartimental. Por el contrario, si el fármaco no se distribuye instantáneamente o lo hace de forma heterogénea, se hablará de un modelo de distribución multicompartmental. En la sangre, los fármacos se encuentran en estado libre, fijados a las proteínas plasmáticas o unidos a los eritrocitos. La fracción activa es la libre.

La llegada y fijación del fármaco a los tejidos donde ejerce su acción depende de: la diferencia de concentración de fármaco entre la sangre y el tejido, el tamaño, la liposolubilidad, el grado de ionización y la unión a proteínas plasmáticas, el flujo sanguíneo que reciba el tejido, el diámetro capilar, las características de la barrera que ha de atravesar (la barrera hematoencefálica y la placentaria dificultan el paso de sustancias hidrofílicas), así como la solubilidad del fármaco en cada tipo de tejido (MIR 98-99, 244).

1.3. Biotransformación.

Se entiende por biotransformación los cambios bioquímicos verificados en el organismo mediante los cuales las sustancias extrañas se convierten en otras más ionizadas, más polares, más hidrosolubles, menos difusibles y más fácilmente eliminables que la sustancia original.

El metabolismo de los fármacos tiene lugar en dos etapas, habitualmente de forma secuencial. Las reacciones de biotransformación que tienen lugar en la *fase I* (inactivan o destruyen el fármaco) son: oxidación, reducción, hidrólisis y descarboxilación. Las reacciones de *fase II* (lo hacen más polar) son: síntesis o conjugación. Dichas reacciones son realizadas por el sistema microsomal, las mitocondrias, enzimas solubles en citosol, lisosomas y flora intestinal. La mayoría de los fármacos se metabolizan en el hígado debido al gran tamaño del órgano, a su elevado riego sanguíneo y a la existencia de gran cantidad de enzimas metabolizadoras.

El primer paso del metabolismo de muchos fármacos es catalizado por un grupo de oxidasas de función mixta, denominadas **sistema del citocromo p450**, que se encuentra en el retículo endoplásmico del hepatocito. Existen diversas isoformas de citocromo p450 (CYP) con distintas especificidades de sustrato; así, y sólo a modo de ejemplo, el CYP2D6 metaboliza antiarrítmicos, antidepresivos y algunos betabloqueantes; el CYP2C19 metaboliza el omeprazol y el diacepam, entre otros.

Hay fármacos capaces de inducir el aumento en la producción de estas enzimas (Inductores enzimáticos); entre ellos se encuentran la fenitoína, fenobarbital o rifampicina (MIR 00-01F, 223); así como el hábito de fumar o el alcohol. Por el contrario, existen fármacos que inhiben el metabolismo oxidativo de otros compuestos farmacológicos (inhibidores enzimáticos), como por ejemplo: cimetidina, ketoconazol, eritromicina o valproato. Una de las isoenzimas del citocromo que mayor número de fármacos metaboliza es la CYP3A, como por ejemplo, quinidina, nifedipino, metilprednisolona, carbamacepina, benzodiazepinas y ciclosporina. Esta isoenzima es inhibida por el ketoconazol y los macrólidos, pudiendo producir acumulación, por ejemplo, de ciclosporina A con un importante aumento de sus efectos secundarios, como hipertensión, mielosupresión, hiperplasia gingival (MIR 00-01F, 223).

La presencia de inductores o bloqueantes enzimáticos, del sistema citocromo p450 puede determinar ineficacia o toxicidad terapéutica (MIR 02-03, 140).

I.4. Excreción.

La eliminación de los fármacos tiene lugar principalmente en el riñón y en el hígado. Se elimina mejor un medicamento cuanto más polar es (más hidrosoluble). Los medicamentos liposolubles tienen, en general, una vida media más larga. El volumen de distribución pequeño favorece la eliminación y una vida media más corta. La intensidad con que un fármaco se une a las proteínas del plasma también influye en la fracción que puede ser extraída por el órgano u órganos de eliminación, ya que la fracción que se puede depurar es la libre. La interacción fármaco-proteína disminuye la difusión, retarda la eliminación, ya sea natural (riñón) o mediante diálisis (MIR 00-01F, 226), y prolonga el efecto.

En el riñón la eliminación está determinada por la filtración, la secreción y la reabsorción. En el túbulo renal son secretados diversos fármacos por sistemas de transporte de ácidos orgánicos. La inhibición de estos sistemas puede producir la acumulación excesiva de un fármaco. La **fenilbutazona**, el **probenecid** y los **salicilatos** inhiben competitivamente este sistema de transporte. La secreción tubular renal contribuye sustancialmente a la eliminación de la penicilina, proceso que puede ser inhibido por el **probenecid**.

En caso de insuficiencia renal se produce una menor depuración del fármaco y, por tanto, un retraso en su eliminación. De este modo, una determinada pauta de dosificación producirá mayor acumulación del medicamento en el organismo y más posibilidades de que aparezcan efectos tóxicos. Cuando se trata de un fármaco

de vida media larga e índice terapéutico estrecho (**digoxina**, **litio**, **aminoglucósidos**...) (MIR 02-03, 144) es importante que la pauta de dosificación se modifique estrechamente (MIR 02-03, 227).

El efecto de las hepatopatías sobre la biotransformación de los fármacos es imposible de prever. Se manifiesta tanto por elevaciones como por descensos en la depuración de los mismos. Las **teofilinas**, **eritromicina** o **benzodiazepinas** son ejemplos frecuentes de medicamentos que se acumulan en caso de insuficiencia hepatoiliar.

En caso de insuficiencia cardíaca o choque circulatorio, el fármaco se reparte en un volumen de distribución menor, en el plasma hay concentraciones más elevadas del fármaco y los tejidos mejor perfundidos reciben más cantidad del mismo. Además, la menor perfusión del riñón y del hígado puede disminuir la depuración del fármaco por éstos órganos, y por lo tanto, favorecer su acumulación.

I.5. Empleo de fármacos en ancianos, embarazo y niños.

ANCIANOS (MIR 00-01F, 224).

El 75% de los medicamentos se prescriben a ancianos. En conjunto, las personas mayores de 65 años tienen hasta 5 veces más probabilidad de reacciones adversas, que, además, son más graves. El 80% de los ancianos toman entre 4 y 6 fármacos, y aproximadamente el 25% de ellos sufre algún tipo de reacción adversa. Los factores que modifican la respuesta terapéutica de los ancianos a los medicamentos y la mayor incidencia de reacciones adversas los podemos dividir en:

- Factores intrínsecos** (derivados del proceso de envejecimiento) que determinan modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas (Tabla 1).
- Factores extrínsecos** (derivados del proceso de prescripción), entre los cuales destacan la pluripatología e interacciones medicamentosas, prescripción inadecuada y mala información, excesivo consumo y mal cumplimiento; y la automedicación. En resumen, se alteran todos los pasos farmacocinéticos en distinta medida. El que menos afectado se ve es la absorción, ya que la mayor parte de los medicamentos se absorben por difusión pasiva. El proceso que se ve más afectado es la eliminación o excreción renal, ya que la función renal se reduce entre un 35 y un 50% en los ancianos, aún sin padecer nefropatía. Además, hay una reducción de la masa de hepatocitos y del riego sanguíneo al hígado, con disminución de las reacciones de fase I de biotransformación.

En cuanto a las alteraciones farmacodinámicas, destaca una mayor sensibilidad a los fármacos cardiovasculares, del sistema nervioso central y anticoagulantes orales.

EMBARAZO.

El embarazo supone la aparición de modificaciones farmacocinéticas que pueden alterar la respuesta a los fármacos. Además, se introduce un nuevo factor, la presencia del feto, que puede verse afectado por los fármacos que toma la madre.

Tabla I. Alteraciones farmacocinéticas en el anciano.

Proceso cinético	Cambios fisiológicos dependientes de la edad	Cambios farmacocinéticos secundarios
Absorción	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ pH gástrico por reducción de la secreción gástrica • ↓ motilidad gastrointestinal y retraso del vaciado gástrico • ↓ flujo sanguíneo intestinal • ↓ área de absorción de la mucosa y del transporte activo • ↓ flujo sanguíneo intramuscular 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ velocidad de absorción de algunos fármacos • ↓ biodisponibilidad • ↓ biodisponibilidad por vía intramuscular
Distribución	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ masa y agua corporal total • ↑ grasa corporal • ↓ proteínas y albúminas plasmáticas • Alteración de la perfusión tisular 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ volumen de distribución de fármacos hidrofílicos • ↑ volumen de distribución de fármacos lipofílicos • ↑ fracción libre o activa de los fármacos
Metabolismo	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ masa y número de células hepáticas • ↓ flujo sanguíneo hepático • ↓ capacidad oxidativa 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ metabolismo de algunos fármacos (extracción hepática baja) • ↓ efecto del primer paso y del metabolismo de fármacos con alta extracción hepática • ↑ biodisponibilidad de fármacos con importante efecto de primer paso
Eliminación renal	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ flujo sanguíneo renal • ↓ filtración glomerular (↓ depuración de creatinina) • ↓ secreción tubular 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ eliminación renal de fármacos

Las modificaciones farmacocinéticas en el embarazo se resumen en la tabla 2.

Efectos sobre el feto. - Según la fase de la gestación en que se tomen los medicamentos **teratógenos**, los efectos serán diferentes. Así, en la fase de **gametogénesis**, se producirá esterilidad; en la fase de **segmentación**, aborto o restitución completa; en la **organogénesis (embrión)**, malformaciones; y en la fase de **feto**, alteraciones funcionales tras el nacimiento, como por ejemplo, hipoglucemia con antidiabéticos orales, hipotonía y depresión respiratoria con benzodiazepinas, o complicaciones hemorrágicas con aspirina y AINEs (MIR 02-03, 259).

El riesgo de toxicidad fetal de los fármacos se clasifica en las siguientes categorías:

- Categoría:
- A. **Fármacos seguros.**
 - B. **Poco riesgo**, se pueden utilizar con relativa seguridad.
 - C. **Mayor riesgo**, aunque sólo se haya demostrado teratogenicidad animal, pero no humana.
 - D. **Riesgo fetal confirmado**, sólo deben utilizarse si el beneficio supera con mucho al riesgo.
 - X. **Contraindicados**, ya que su beneficio nunca supera el riesgo.

Entre los fármacos de uso frecuente, contraindicados en el embarazo, podemos destacar: anticoagulantes orales, talidomida, retinoides, tetraciclinas, ketoconazol, quinolonas, dietilestilbestrol.

La mayoría de los fármacos se eliminan en alguna proporción con la leche, fundamentalmente por difusión pasiva. Pasan sobre todo los fármacos lipofílicos (por ejemplo benzodiazepinas o cloranfenicol).

NIÑOS.

El continuo desarrollo físico durante la infancia se acompaña de una farmacocinética cambiante según la edad, sobre todo en el primer año de vida, que hace necesario un ajuste en las pautas de dosificación. Los cambios más importantes se resumen en la tabla 3.

1.6. Farmacocinética clínica.

Los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación determinan la evolución en el tiempo de las concentraciones de un

fármaco en el organismo, y éstas, la respuesta farmacológica. Para poder prever el curso temporal de las concentraciones plasmáticas y diseñar así una pauta lógica de administración, se requiere conocer el valor de los principales parámetros de farmacocinética clínica, que se definen a continuación.

Tras la administración intravenosa de un fármaco, se alcanza una **concentración máxima** en sangre, (**C_{max}**) casi inmediatamente. Posteriormente, la concentración disminuye en 2 fases distintas. Primero hay un descenso rápido, **fase de distribución**, en la cual, a medida que descienden los niveles séricos, aumentan en los tejidos, hasta que se alcanza la **fase de equilibrio o fase de eliminación**. En ésta, las concentraciones plasmáticas y tisulares descienden de forma paralela. Las concentraciones plasmáticas del fármaco, en esta fase, constituyen un índice valioso de las concentraciones tisulares, y una buena guía terapéutica.

Si se administra un medicamento por una vía distinta de la intravenosa (por ejemplo oral), la concentración máxima y la fase de equilibrio o eliminación se retrasan.

Es necesario conocer las **concentraciones: plasmática eficaz y plasmática tóxica**. A partir de ellas se puede calcular el **índice terapéutico**, que nos permite valorar la seguridad del fármaco estudiado.

1. **Biodisponibilidad (MIR 00-01, 224; MIR 96-97, 123; MIR 94-95, 176).**

Se define como la fracción de dosis que alcanza, inalterada, la circulación sistémica. Es una estimación de la cantidad de fármaco que puede alcanzar el lugar de acción. La biodisponibilidad suele ser diferente según la vía de administración. La vía que menor biodisponibilidad proporciona es la oral, debido al efecto primer paso intestinal y hepático.

Se expresa en porcentaje.

2. **Vida media o semivida biológica (t_{1/2}) (MIR 99-00, 233).**

Se define como el tiempo que tarda en reducirse a la mitad la concentración plasmática de un fármaco. En la fase de equilibrio o fase de eliminación, equivale al tiempo en que tarda en reducirse a la mitad la cantidad total de fármaco que hay en el organismo. Para la mayoría de los medicamentos, la vida media es constante. La t_{1/2} depende de dos factores: el grado de depuración o aclaramiento plasmático del fármaco, y del volumen de distribución.

Tabla 2. Modificaciones farmacocinéticas en el embarazo.

Proceso cinético	Cambios fisiológicos dependientes de la edad	Cambios farmacocinéticos secundarios
Absorción	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ vaciado gástrico • ↓ motilidad gastrointestinal • ↑ flujo sanguíneo en piel, mucosas y músculo 	<ul style="list-style-type: none"> • Retraso de absorción • ↓ C_{max} • ↑ biodisponibilidad tópica e intramuscular
Distribución	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ agua corporal total • ↓ grasa subcutánea • ↓ concentración de proteínas 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ volumen de distribución de fármacos lipofílicos • ↑ volumen de distribución y de la fracción de fármaco no unido a proteínas
Metabolismo	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ o ↑ capacidad enzimática • Colestasis 	<ul style="list-style-type: none"> • Poca afectación en los antimicrobianos • ↓ eliminación de rifampicina
Eliminación renal	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ filtración glomerular y flujo sanguíneo = función tubular 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ depuración renal y ↓ vida media de eliminación

Tabla 3. Modificaciones farmacocinéticas en el niño.

Proceso cinético	Cambios fisiológicos dependientes de la edad	Grupo de edad	Cambios farmacocinéticos secundarios
Absorción	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ pH gástrico por reducción de la secreción gástrica • ↓ motilidad gastrointestinal • ↑ motilidad gastrointestinal • ↓ grosor de la piel • ↓ desarrollo muscular 	<ul style="list-style-type: none"> • Día 8 hasta los 2-3 años • <1 año • >1 año • <1 año • <12 años 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ biodisponibilidad de ácidos • ↑ biodisponibilidad de bases • ↑ biodisponibilidad • ↓ biodisponibilidad por vía intramuscular
Distribución	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ agua corporal total y extracelular • ↓ proteínas • ↓ albúmina y glucoproteína α₁ plasmáticas 	<ul style="list-style-type: none"> • <1 año • <1 mes • hasta 10-12 meses 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ volumen de distribución de fármacos hidrofílicos • ↑ volumen de distribución y de la fracción de fármaco no unido a proteínas
Metabolismo	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ capacidad enzimática • ↑ capacidad enzimática 	<ul style="list-style-type: none"> • hasta 1 año • entre 1-12 años 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ metabolismo de algunos fármacos • ↑ metabolismo de algunos fármacos
Eliminación renal	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ filtración glomerular • ↓ función tubular 	<ul style="list-style-type: none"> • <3-6 meses • <1 año 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ eliminación, ↑ vida media eliminación

3. Depuración o aclaramiento (Cl).

Es un índice de la capacidad del organismo para eliminar un fármaco. Se define como el volumen plasmático que es depurado de esa sustancia en la unidad de tiempo. Se obtiene mediante la fórmula:

$$Cl = \frac{0,693 \times V}{t \frac{1}{2}}$$

4. Volumen de distribución (V).

Es el volumen hipotético en el que se distribuirá una cantidad de fármaco si su concentración fuera la misma que en el plasma. No es un volumen real, aunque indica la fracción de la totalidad del fármaco que se encuentra en el compartimento plasmático, es decir la fracción disponible para los órganos de eliminación.

$$Vd = \text{dosis inicial} / Cpo$$

Cpo (Concentración plasmática).

5. Manejo de fármacos mediante determinación de niveles plasmáticos.

La variabilidad genética en el metabolismo y eliminación, las interacciones con otros medicamentos, las alteraciones en la absorción, distribución y eliminación inducidas por las enfermedades, el incumplimiento terapéutico en los tratamientos crónicos. Todo lo anterior y algunos otros factores hacen difícil prever la depuración, vida media, acumulación, biodisponibilidad y, en definitiva, las concentraciones plasmáticas necesarias para un efecto farmacológico adecuado, sin llegar a la toxicidad. La determinación de niveles plasmáticos como guía terapéutica es especialmente útil en el caso de fármacos cuyo índice terapéutico (o margen terapéutico) es estrecho, con una buena relación entre niveles plasmáticos y efecto terapéutico, y sin embargo no hay una buena relación entre la dosis administrada y las concentraciones séricas alcanzadas. También es útil en aquellos fármacos en los que es difícil evaluar clínicamente el efecto terapéutico o la toxicidad inicial (MIR 00-01F; 225). Los niveles hay que medirlos en la fase estacionaria o de eliminación, dentro de una pauta terapéutica ya establecida, por ejemplo digoxina, litio o antiepilépticos. Es necesario, en ocasiones, medir los niveles valle (es decir, justo antes de la siguiente dosis) con el fin de evitar niveles subterapéuticos; y Niveles Pico (tras la administración de una dosis) con el fin de evitar niveles tóxicos; por ejemplo, en el caso de vancomicina y aminoglicósidos; permitiéndonos variar la dosis y/o modificar el intervalo.

Tabla 4. Niveles plasmáticos más utilizados en clínica.

Digoxina:	0,8 a 2 ng/ml.
Teofilina:	10 a 20 mcg/ml.
Litio:	0,6 a 1,5 mEqv/L.
Fenitoína:	10 a 20 mcg/ml.
Valproico:	30 a 100 mcg/ml.
Carbamacepina:	4 a 10 mcg/ml.
Vancomicina:	Pico 20-40 mg/L Valle 5-10 "
Gentamicina:	Pico entre 5 y 10 mcg/ml Valle : no debe ser mayor de 2 mcg/ml.
Ciclosporina:	100-250 ng/ml.

1.7. Reacciones Adversas a medicamentos.

Concepto. Tipos de RAMs.

La OMS define RAM como cualquier efecto perjudicial o indeseable producido por un fármaco, administrado en dosis utilizadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o tratamiento.

Las reacciones adversas se clasifican mayoritariamente, según la clasificación de Rawling en:

• **Tipo A o Dosisdependientes:**

Son consecuencia de una acción farmacológica exagerada pero previsible. Son las más frecuentes (70 al 80%) y producen una morbilidad elevada pero una mortalidad baja. Se producen por:

- a) Concentraciones anormalmente elevadas del fármaco en el lugar de acción, por alteraciones farmacocinéticas. Especial

interés tiene el manejo de fármacos inductores o inhibidores el sistema del Citocromo P450;

- b) Alteraciones farmacodinámicas;
- c) Interacciones medicamentosas.

• **Tipo B o Idiosincráticas:**

Son imprevisibles, no relacionadas con los efectos farmacológicos, por un mecanismo de hipersensibilidad celular o humoral, o idiosincrático (relacionado con algún déficit enzimático congénito, como el déficit de Glucosa-6-P-Deshidrogenasa). Son poco frecuentes, pero de una mortalidad elevada. Algunos ejemplos: Isoniacida –hepatotoxicidad; Anemia hemolítica de la Penicilina; Trombocitopenia de quinina o quinidina; Lupus por hidralazina o procainamida; Anemia hemolítica por alfametildopa, anemia aplásica por cloranfenicol, clozapina o metimazol; etc...

Epidemiología. Incidencia.

La incidencia de reacciones adversas está en función de la edad y del número de fármacos que se toman. Las reacciones adversas son entre 2 y 7 veces más frecuentes en los mayores de 65 años que en adultos más jóvenes. Son las reacciones tipo A las que determinan este hecho, no siendo más frecuentes las de tipo B. Hay un reducido grupo de fármacos responsables de una cantidad desproporcionada de reacciones adversas: Aspirina, AINE, Anticoagulantes, diuréticos, antidiabéticos, digoxina, glucocorticoides, antibióticos, antidiabéticos, antineoplásicos, psicofármacos.

En pacientes ambulatorios, mediante estudios retrospectivos, se ha estimado que el 20% ha tenido alguna vez una reacción adversa. Se estima que cerca del 15% de los pacientes mayores de 65 años que acuden a un servicio de urgencias lo hacen por problemas relacionados con la medicación. Entre el 2 y el 5% de los ingresos hospitalarios son por efectos adversos, con una mortalidad que varía entre el 2 y al 12%.

Entre los pacientes hospitalizados, si toman menos de 6 fármacos, la probabilidad de una reacción adversa es del 5%; pero ésta asciende al 40% si se toman 15 medicamentos. En diversos estudios se ha establecido que la incidencia en el medio hospitalario oscila entre el 20-30%.

Factores de riesgo.

En la tabla 5 se agrupan los factores de riesgo de las reacciones adversas. Hay que destacar que los más determinantes son los farmacológicos; es decir el número de fármacos, la dosificación e indicación inadecuadas, el envasado y etiquetado también inadecuados por parte de la industria farmacéutica.

Tabla 5. Factores de riesgo para RAM.

a) Factores biológicos	c) Factores farmacológicos
Edad	Polimedición
Sexo	Dosis y duración del tratamiento
Raza	Tipo de fármaco
b) Factores patológicos	d) Factores psicosociales
Pluripatología	Mal cumplimiento
Severidad del proceso	Errores en la toma

Medicamentos Productores de RAMs.

Cualquier fármaco puede producir una reacción adversa, sin embargo un grupo reducido de medicamentos son responsables del 90% de todas ellas. Estos son: aspirina y otros analgésicos, digoxina, diuréticos, anticoagulantes, esteroides, antimicrobianos, hipotensores, psicofármacos.

Tabla 6. Principales fármacos productores de RAM.

Medio Hospitalario:	Residencias:
- Digoxina.	- Tranquilizantes.
- Antibióticos aminoglicosidos.	- Hipnóticosedantes.
- Anticoagulantes.	- Anticoagulantes.
- Sobredosis de insulina.	- Hipoglucemiantes.
- Corticoides.	- Digoxina.
- Aspirina.	- Aspirina.
- Diuréticos del asa.	- Hipotensores.

Digoxina: Es un fármaco con un margen terapéutico muy estrecho. La intoxicación digitalica es la más frecuentes de todas las intoxicaciones medicamentosas en los ancianos, se le atribuyen una cuarta parte del total. De hecho, ser mayor de 65 años es el segundo factor de riesgo más frecuente en dicha intoxicación. A tener en cuenta que la clínica es diferente, menos específica, que en los jóvenes, presentándose con frecuencia como astenia, inquietud, anorexia, alteraciones del comportamiento; además de las alteraciones del ritmo clásicas.

Diuréticos: Se les ha atribuido hasta el 20% de las RAM del anciano. Pueden producir trastornos hidroelectrolíticos, deshidratación e hipovolemia, insuficiencia renal. No hay que olvidar que muchos ancianos pierden la sed y tienen una menor sensibilidad a la hormona antidiurética.

Antihipertensivos: La alterada respuesta de los barorreceptores y la reducción del tono venoso son la causa de la hipotensión ortostática, tan frecuente, en los ancianos. La reserpina y la alfa-metildopa no se deben dar. Como fármacos de elección se deben considerar, tiazidas, IECA o calcioantagonistas. En cualquier caso, las dosis deben ser inicialmente menores y la instauración y/o retirada graduales. Capítulo aparte merecen los Betabloqueantes, cuyo efecto terapéutico es muy variable en los ancianos y producen una mayor incidencia de insuficiencia cardiaca, bradicardia, hipotensión y broncoespasmo.

Anticoagulantes: Hay un mayor riesgo de sangrado, a lo que hay que unir el riesgo de caídas con complicaciones hemorrágicas potencialmente graves.

Analgésicos-AINE: Hay que prestar especial atención a las lesiones gastrointestinales, anemia ferropénica, y a la precipitación de insuficiencia renal, sobre todo si se asocian a IECA.

Corticoides: La hiperglucemia, la osteoporosis y fracturas son los principales riesgos a largo plazo. Sin olvidar el riesgo de precipitar insuficiencia cardiaca.

Tabla 7. Algunas reacciones adversas graves en ancianos.

Úlcera péptica o hemorragia estomacal	- Corticosteroides (como prednisona o hidrocortisona) administrados por vía inyectable u oral (no aplicados sobre la piel en cremas o lociones). - Aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (como ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno) - Anticoagulantes (como heparina y warfacina)
Anemia (disminución de la producción o aumento de la destrucción de glóbulos rojos)	- Ciertos antibióticos (como el cloranfenicol) - Algunos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (como infometacina y fenilbutazona) - Fármacos contra la malaria o la tuberculosis en pacientes con deficiencia de la enzima G6PD
Disminución de la producción de glóbulos blancos, con aumento del riesgo de infección	- Determinados antipsicóticos (como la clozapina) - Fármacos anticancerígenos - Algunos fármacos antitiroideos (como el propiltiouracilo)
Lesión hepática	- Paracetamol (uso repetido en dosis excesivas) - Algunos fármacos para el tratamiento de la tuberculosis (como la isoniacida) - Cantidades excesivas de compuestos de hierro - Muchos otros fármacos, especialmente en personas con enfermedades hepáticas preexistentes o que consumen bebidas alcohólicas en exceso
Lesión renal (el riesgo de lesiones del riñón provocadas por fármacos aumenta con la edad)	- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (uso repetido de dosis excesivas) - Antibióticos aminoglicósidos (como k anamicina y neomicina) - Algunos fármacos anticancerígenos (como la oisplatina)

Psicofármacos: En este grupo los efectos anticolinérgicos los producen la mayoría (estreñimiento, hipotensión ortostática, fleo

paralítico, retención de orina..). Las benzodiazepinas son las más consumidas y se les pueden achacar en muchas ocasiones, estados confusionales, demenciación progresiva, caídas, reacciones paradójicas, alteraciones del sueño. Se recomiendan las de vida media corta. Los antipsicóticos pueden producir, entre otros, extrapiramidalismo. En cuanto a los antidepresivos, hay que evitar los tricíclicos.

Reacciones adversas más frecuentes en el anciano. Las reacciones adversas que desarrollan los ancianos suelen ser diferentes de las de los adultos jóvenes. Es frecuente que el médico no atribuya, en un principio, la manifestación al uso de un fármaco. Esto ocurre especialmente con las alteraciones del comportamiento. Cabe resaltar, de entre todas las reacciones adversas, las caídas.

En la tabla 8 se resumen los tipos de patologías que con más frecuencia están producidas por fármacos y las interacciones fármaco-enfermedad.

Tabla 8. Reacciones adversas frecuentes en ancianos.

Confusión aguda	Hipnoticosedantes, cimetidina, anticolinérgicos, cinarizina
Demenciación	Benzodiazepinas
Insomnio, irritabilidad, alt. Conducta	Teofilina, abstinencia a benzodiazepinas, betabloqueantes, Fluoxetina.
Depresión	Diuréticos, betabloqueantes, reserpina, flunarizina
Síndromes extrapiramidales	Antipsicóticos, metoclopramida, anti-cálcicos de acción central
Retención hídrica e ICC	AINE, corticoides
Caídas (hipotensión, disminución de reflejos)	Antihipertensivos, benzodiazepinas, antidepresivos, Antipsicóticos.
Retención de orina, sequedad de boca, visión borrosa	Antiespasmódicos, antidepresivos, antihistamínicos.
Estreñimiento	Cualquier fármaco anticolinérgico (opiáceos, etc..)
Hipoglucemia	Antidiabéticos orales, insulinas.
Lesiones cutáneas	Antibióticos, AINE.

1.8. Interacciones medicamentosas.

Se entiende por interacción medicamentosa, la modificación de los efectos de un fármaco debida a la administración concomitante de otro fármaco. La presencia de polipatología y la toma de muchos medicamentos, hacen que el número de interacciones potenciales entre fármacos en los ancianos sea muy elevado. Se ha visto una relación directa entre las interacciones potenciales y el desarrollo de reacciones adversas. Los grupos de medicamentos más afectados son los cardiovasculares y los que actúan en el SNC.

Los tipos de interacciones más frecuentes son:

1. **Interacción fármaco-fármaco:** por ejemplo: cimetidina-teofilina, betabloqueante-calcioantagonista, anticoagulante-antiinflamatorio, antiácido-quinolona, etc..

Existen dos tipos principales de interacciones entre medicamentos:

A) **Interacciones farmacocinéticas:** se modifica el aporte de fármaco a su lugar de acción.

B) **Interacciones farmacodinámicas:** se modifica la capacidad de respuesta del órgano o sistema efector.

Interacciones farmacocinéticas:

a) Que reducen el aporte de fármaco al lugar de acción.

- Interacciones en la absorción gastrointestinal: Los antiácidos reducen la absorción de tetraciclinas, y en general de metales pesados (hierro); Los inhibidores de la secreción gástrica reducen la absorción de hierro y Atazanavir (un antiretroviral); etc..

- Inducción de las enzimas que metabolizan los medicamentos: Sobre todo la inducción del Sistema del Citocromo P450 (Rifampicina y barbitúricos son los principales); Carbamacepina, fenitoína. Esto afecta a un gran número de fármacos (anticoagulantes, antiretrovirales, itraconazol, anticonceptivos, ciclosporina...).
- Inhibición en la captación o unión celular: antidepresivos tricíclicos.
- b) Que aumentan el aporte de fármaco al lugar de acción.
- Inhibición del metabolismo: Sobre todo los inhibidores del citocromo P450, sobre la subfamilia del CYP3A, que afecta a numerosos fármacos. Inhibidores principales son: Cimetidina, ketoconazol o itraconazol, macrólidos. Otros son la Amiodarona, Clofibrato, Metronidazol, Isoniacida.
- Inhibición del transporte del fármaco. La glucoproteína P sirve para sacar fármacos de las células (por ejemplo digoxina, antineoplásicos, inhibidores de la proteasa). Algunos fármacos inhiben esta proteína, por ejemplo la Quinidina (aumenta la toxicidad de digoxina). Hay sistemas de transporte tubular renal para eliminación de fármacos que son inhibidos por algún medicamento (probenecid, fenilbutazona y aspirina), y así se puede aumentar los niveles plasmáticos de metotrexate y penicilinas.
- Elevada unión a proteínas plasmáticas (MIR 05-06, 224).

Interacciones farmacodinámicas.

Asociación de aspirina y anticoagulantes y aumento del riesgo de sangrado.

AINE y anticoagulantes: aumento del riesgo de sangrado digestivo y úlceras.

Los AINE antagonizan los efectos antihipertensivos de los IECA, Betabloqueantes y diuréticos.

Espironolactona e IECA y la producción de hiperpotasemia.

Fármacos para la erección y nitratos pueden producir hipotensión severa.

2. Interacción fármaco-enfermedad: Se resumen en la tabla 9.

Tabla 9. Interacciones fármaco-enfermedad.

Demencia	Psicotropos, levodopa, antiepilépticos, anticolinérgicos	Mayor confusión
Glaucoma	Anticolinérgicos (tricíclicos, neurolépticos..)	Glaucoma agudo
Hipertrofia prostática	Anticolinérgicos	Retención de orina
Insuficiencia cardiaca	Betabloqueantes, verapamilo, AINE, corticoides	Descompensación
HTA	AINE	Elevación
Arteriopatía periférica	Betabloqueantes	Claudicación
EPOC	Betabloqueantes, opiáceos	Broncoespasmo, depresión respira
Insuficiencia Renal	AINE, aminoglucosidos, diuréticos	Fracaso renal agudo
Diabetes	AINE, IECA	Fracaso renal agudo
Depresión	Diuréticos, corticoides, betabloqueantes, antihipertensivos de acción central Benzodiacepinas, esteroides	Hiperglucemia Exarcebación
Hipopotasemia	Digoxina	Arritmias
Ulcus péptico	AINE, anticoagulantes	Hemorragia digestiva

3. **Interacción fármaco-alcohol.** Alcohol como inductor enzimático, que interacciona con antibióticos; como efecto antabús, metronidazol; como antagonista del efecto, antianginosos.
4. **Interacción fármaco-nutriente:** inhibiendo el apetito, dificultando la absorción.

I.9. Fármacos genéricos.

Las especialidades farmacéuticas se clasifican en:

- a. Medicamentos originales: fármacos descubiertos, investigados, registrados y comercializados por un laboratorio, que tiene la patente.
- b. Licencias: medicamentos originales fabricados por otros laboratorios con licencia del que posee la patente.
- c. Copias: medicamentos originales fabricados por otros laboratorios cuando está caducada o no existe la patente: pueden ser con marca o falso genérico.
- d. Especialidades farmacéuticas genéricas: especialidad con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales que la especialidad original de referencia, cuyo perfil de eficacia y seguridad esté suficientemente establecido por su continuado uso clínico.

Los Requisitos de las EFG son (MIR 00-01, 220):

1. Debe haber demostrado la equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante estudios de **bioequivalencia**. Dos sustancias son bioequivalentes cuando proporcionan la misma **biodisponibilidad** en magnitud y velocidad. Se aceptan variaciones del 20% respecto al original.
2. No tener un margen terapéutico estrecho ni características de biodisponibilidad especiales.
3. Estar correctamente identificada (debe poner el nombre genérico del compuesto).
4. Figurar en el etiquetado las siglas EFG.

Ventajas de los EFG:

1. Eficacia y seguridad demostradas.
2. El uso de un solo nombre reduce la confusión (prescripción, administración, dispensación y utilización por el paciente).
3. No existen diferencias entre países.
4. Relación coste-eficacia favorable.
5. Contribuye al mantenimiento del Sistema de Salud.

TEMA 2. FARMACOLOGÍA CARDIOVASCULAR Y DEL APARATO RESPIRATORIO.

2.1. Farmacología del sistema nervioso autónomo.

El sistema nervioso autónomo es un sistema de adaptación al medio externo y regulación del medio interno que funciona a un nivel subconsciente. Inerva la musculatura lisa vascular y visceral, las glándulas endocrinas y exocrinas, y las células parenquimatosas de diversos órganos y sistemas. Funciona de forma involuntaria. Entre las distintas funciones que presenta se encuentran: la distribución del riego sanguíneo y el mantenimiento de la perfusión de los tejidos, la regulación de la presión arterial, la regulación del volumen y composición del medio extracelular, el consumo de energía, el aporte de sustratos para el metabolismo, y el control de la musculatura lisa visceral y glandular.

La *acetilcolina* (Ach) es el neurotransmisor preganglionar de las dos divisiones del SNA y también de las neuronas postganglionares del parasimpático y algunas neuronas simpáticas postganglionares (glándulas sudoríparas ecrinas y quizá a algunos vasos sanguíneos que riegan la musculatura esquelética). Los nervios en cuyas terminaciones se libera Ach son de tipo *colinérgico*. La *noradrenalina* (NA) es el neurotransmisor de las neuronas simpáticas postganglionares; estos nervios son de tipo *adrenérgico*.

1. **Sistema nervioso simpático y médula suprarrenal.** Los impulsos simpáticos nacen en el tronco del encéfalo, en la formación reticular de la protuberancia y sobre todo del bulbo, donde podríamos decir que está el *centro simpático del tronco del encéfalo*, grupo de neuronas de excitación simpática que descargan tónicamente (mantienen el tono simpático). Estas neuronas reciben aferencias superiores (hipotálamo) y establecen conexiones con la columna intermediolateral de la médula de T₁ a L₂, donde están

las neuronas preganglionares del sistema nervioso simpático, que inervan la cadena de ganglios simpáticos, prevertebrales o paravertebrales (ver tabla 10).

Existen diversas sustancias químicas que modifican o modulan (facilitan o inhiben) la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas en respuesta a un impulso nervioso:

- a) Moduladores presinápticos inhibidores: catecolaminas sobre receptores α_2 , Ach sobre receptores muscarínicos, dopamina sobre receptores D_2 , histamina sobre receptor H_2 , serotonina, prostaglandinas, encefalinas, adenosina.
- b) Moduladores presinápticos facilitadores: catecolaminas sobre receptores β_2 , Ach sobre receptores nicotínicos y angiotensina II.

2. Sistema dopaminérgico periférico. La dopamina relaja el esfínter esofágico inferior, retrasa el vaciamiento gástrico, produce vasodilatación en la circulación arterial renal y mesentérica, inhibe la secreción de aldosterona, estimula la excreción renal de sodio e inhibe la liberación de NA en las terminaciones nerviosas sinápticas.

Los receptores dopaminérgicos son de dos tipos: *receptor D_1* (vasodilatación renal, mesentérica, coronaria y cerebral); *receptor D_2* (inhibición de la transmisión de los impulsos en los ganglios simpáticos, inhibición de la liberación de NA, inhibición de la liberación de prolactina y provocación de vómito).

La **dopamina** es un potente agonista de los dos tipos de receptores; la **bromocriptina** y la **apomorfina** actúan como agonistas de los receptores D_2 ; antagonista selectivo de los receptores D_2 son el **haloperidol**, **domperidona** y **sulpiride**; como antagonistas de receptores D_1 y D_2 **fenotiacinas** y **tioxantenos**.

Tabla 10. Receptores adrenérgicos.

Receptor	Tejido	Respuesta
α_1	Musculatura lisa vascular	Vasoconstricción cutánea y esplénica
	Musculatura lisa ap. genitourinario	Contracción uterina, del trigono y esfínter vesical, eyaculación
	Hígado	Glucogenólisis, gluconeogénesis
	Musculatura lisa intestinal	Relajación
	Corazón	Aumento de la contractilidad
	Pupila	Midriasis
α_2	Islotes pancreáticos (células β)	Disminución de la secreción de insulina
	Plaquetas	Agregación
	Terminales nerviosas	Disminución de la liberación de NA
	Musculatura lisa vascular	Vasoconstricción
β_1	Corazón	Acción inotropa y cronotropa positiva
	Células yuxtaglomerulares	Aumento de la secreción de renina
β_2	Islotes pancreáticos (cél. β)	Aumento de la liberación de insulina
	Musculatura lisa (vascular, bronquial, gastrointestinal y genitourinaria)	Vasodilatación, broncodilatación, relajación músculo detrusor, relajación uterina
	Músculo esquelético	Relajación

3. Sistema nervioso parasimpático. Las neuronas preganglionares del sistema nervioso parasimpático salen del sistema nervioso central a través de los pares craneales III, VII, IX y X y por los nervios sacros segundo y tercero. Los ganglios parasimpáticos se encuentran en el seno de los órganos inervados.

a) Receptores colinérgicos.

Receptores nicotínicos. Situados en los ganglios autónomos y en la médula suprarrenal. Estimulados por la nicotina.

Receptores muscarínicos. Se encuentran en las células que reciben los impulsos autónomos. Son estimulados por el alcaloide muscarina y bloqueados por la atropina. Existen dos tipos de receptores: M_1 (localizado en el sistema nervioso central y quizá en los ganglios parasimpáticos) y M_2 (situado en el músculo liso, cardíaco y epitelio glandular).

b) Funciones del sistema nervioso parasimpático.

Aparato cardiovascular. Mediados por el nervio vago. Disminuye la frecuencia cardíaca, retrasa la conducción de los impulsos a través de la musculatura auricular, disminuye la duración del periodo refractario y disminuye la velocidad de conducción del nodo auriculoventricular.

Aparato gastrointestinal. Aumenta el tono de la musculatura lisa gastrointestinal, estimula el peristaltismo, relaja los esfínteres gastrointestinales y aumenta la secreción de gastrina, secretina e insulina.

Aparatos genitourinario. Aumenta el peristaltismo uretral, contrae el detrusor y relaja el trigono y el esfínter vesical.

Aparato respiratorio: broncoconstricción y estimulación de la secreción bronquial.

4. Farmacología del sistema simpático-adrenal y parasimpático:
Ver tabla 11.

2.2. Inotrópicos.

Son fármacos inotrópicos los que aumentan la contractilidad mediante un efecto directo sobre el miocardio. Se emplean en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca siempre que haya disminución de la contractilidad (disminución de la fracción de eyección, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca sistólica).

Existen tres grupos de fármacos clínicamente útiles: 1. *Digitálicos (digoxina)*, 2. *Simpaticomiméticos (beta-agonistas)*, ya estudiados y 3. *Inhibidores de la fosfodiesterasa III (amrinona, milrinona)*.

DIGOXINA.

Con el término digital se designa a todos los glucósidos cardíacos. Se utiliza casi exclusivamente la **digoxina**.

MECANISMO DE ACCIÓN.

El efecto más importante es la acción *inotropa positiva*. Este efecto se demuestra en el corazón normal cuando existe hipertrofia sin insuficiencia cardíaca y en la insuficiencia cardíaca. Produce un bloqueo de la bomba de sodio (ATPasa - Na^+/K^+), uniéndose a un receptor. El aumento del potasio extracelular disminuye la afinidad de la ATP-asa por la **digoxina**.

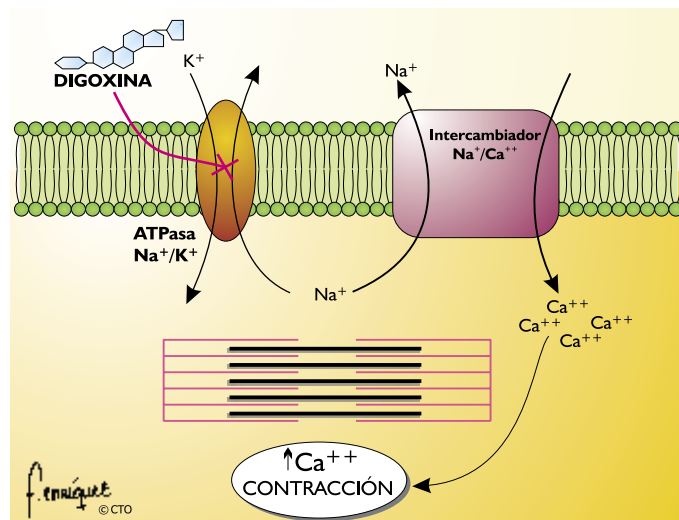


Figura 1. Mecanismo de acción de la digoxina.

Tabla 11. Farmacología del sistema simpáticoadrenal y parasimpático.

	Clonidina	Agonista alfa-2 selectivo	HTA. Deprivación de morfina	Hipertensión de rebote tras suspensión brusca, disfunción sexual, sedación
	Metildopa	Agonista alfa-2	HTA en embarazo, preeclampsia	Anemia hemolítica. Contraindicado en feocromocitoma
	Trimetafán	Inhibe al sistema nervioso simpático y parasimpático	Crisis HTA (disección aórtica)	Hipotensión postural, sequedad, impotencia
	Guanetidina	Bloquea liberación de NA	HTA	Hipotensión ortostática
	Bretilio	Bloquea liberación de NA. Actúa sobre las propiedades eléctricas del corazón	Fibrilación y taquicardias ventriculares	
	Adrenalina	Agonista alfa y beta	Anafilaxia (MIR 95-96, 5; MIR 95-96F, 138). Parada cardíaca	Aumento de TA y FC. Broncodilatación
	Noradrenalina	Agonista alfa y beta-1 (predomina la vasoconstricción)	Shock. Hipotensión	Necrosis por extravasación
	Fenilefrina	Agonista alfa-1	Hipotensión	Respuesta vagotónica
	Fenilpropanolamina	Agonista alfa-1	Descongestionante nasal	
	Isoproterenol o Isoprenalina	Agonista beta no selectivo	Bloqueo AV. Bradiarritmias.	Acelera la conducción A-V, aumenta el gasto cardíaco
	Dobutamina	Agonista beta-1 selectivo	Shock cardiogénico. ICC refractaria	Mayor efecto sobre la contractilidad que sobre la frecuencia cardíaca
	Terbutalina, salbutamol, orciprenalina, salmeterol*, formoterol*	Agonistas beta-2 selectivos (Broncodilatadores)	Broncoconstricción (asma y EPOC)	Efectos beta-1 a dosis mayores
	Ritodrine	Agonista beta-2 selectivo	Parto prematuro	Hiper glucemia Hipopotasemia
	Dopamina	Agonista dopaminérgico a dosis baja (<2,5 mcg /Kg/min); con incremento de dosis (5-20 mcg/Kg/min) activa los receptores beta1; dosis mayores de 20mcg/Kg/min estimula los receptores alfa	Shock. Insuficiencia renal (aguda), insuficiencia cardíaca, ascitis refractaria	Los efectos farmacológicos dependen de la dosis; a dosis bajas predomina la vasodilatación renal y mesentérica; a dosis mayores aumenta el gasto cardíaco (receptores beta) y aparece vasoconstricción (receptores alfa). Náuseas, vómitos, taquicardia, cefalea, hipertensión
	Bromocriptina	Agonista selectivo del receptor D2	Amenorrea-galactorrea. Acromegalia	Inhibe la secreción de prolactina. Disminuye la secreción de GH
	Lisuride	Agonista D2	Parkinson, hiperprolactinemia	
	Pergolide	Agonista D2	Parkinson	
	Apomorfina	Agonista D2	Induce el vómito	
	Fenoldopam	Agonista D1	Crisis hipertensivas	
	Fenoxibenzamina	Bloqueo alfa no selectivo, no competitivo	Feocromocitoma	Preparación de la cirugía
	Fentolamina	Bloqueo alfa no selectivo, competitivo	Feocromocitoma	Acción rápida y breve (tratamiento iv)
	Urapidil	Bloqueante alfa1 de acción central y periférica.	Emergencias hipertensivas.	
	Prazosina	Bloqueo alfa-1 selectivo y competitivo	HTA. ICC	Hipotensión ortostática
	Doxazosina	Bloqueo alfa-1 selectivo	HTA. Prostatismo	Acción prolongada
	Terazosina	Bloqueo alfa-1 selectivo	HTA. Prostatismo	Acción prolongada

Agentes betabloqueantes	Propranolol	Bloqueo beta no selectivo	HTA, angor, IAM, arritmias, miocardiopatía hipertrofica, temblor esencial, hipertiroidismo, migraña, feocromocitoma (MIR 98-99, 233)	Prolonga la supervivencia postIAM. Lipófilo **
	Atenolol	Bloqueo beta-1 selectivo	HTA, angor, IAM, arritmias	Prolonga la supervivencia postIAM. Hidrófilo. Mayor vida media.
	Pindolol	Bloqueo beta no selectivo	HTA, angor	ASI***. Lipófilo
	Esmolol	Bloqueo beta-1 selectivo	Crisis hipertensiva Taquicardia supraventricular	Muy breve duración
	Metoprolol	Bloqueo beta-1 selectivo		
	Sotalol	Bloqueo beta-1 no selectivo	Arritmias (antiarrítmico clase III)	Hidrófilo
Bloqueantes alfa y beta	Labetalol	Antagonista alfa y beta-1 competitivo	HTA; crisis HTA del ACVA	ASI***
	Carvedilol	Antagonista alfa y beta competitivo	HTA, angor, ICC****	Acción más intensa en receptores beta
Antagonistas dopaminérgicos	Metoclopramida	Antagonista dopaminérgico competitivo	Gastroparesia diabética. Antiemético	Marcada acción agonista colinérgica. Favorece el vaciamiento gástrico; aumenta el tono del esfínter esofágico inferior. Provoca distonías
Agente colinérgico	Betanecol	Agonista de los receptores M2	Retención urinaria. Gastroparesia diabética	
	Pilocarpina	Agonista de los receptores M2	Glaucoma	Acción local
Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Fisostigmina, Rivastigmina, Donepezilo		Alzheimer, interrupción del bloqueo neuromuscular tras anestesia general, tratamiento de la intoxicación por agentes con acción anticolinérgica central.	Penetra en el SNC
	Neostigmina (Piridostigmina)		Miastenia gravis	Acción periférica no central
	Edrofonio		Taquicardia paroxística supraventricular	No penetra en el SNC. Induce respuesta vagotónica
Agentes anticolinérgicos	Oxibutinina Tolteronina	Antagonista muscarínico	Vejiga hiperactiva	
	Atropina	Inhibición competitiva de receptores M1y M2	Bradycardia, bloqueo A-V, crisis colinérgica	Glaucoma (MIR 98-99, 242). Aumenta la frecuencia cardíaca y favorece la conducción A-V; disminuye la motilidad y las secreciones gastrointestinales.
	Bromuro de Ipratropio	Antagonista muscarínico	Asma. EPOC	Broncodilatador anticolinérgico
	Metilbromuro de propantelina	Antagonista muscarínico	Úlcera péptica y síndrome de intestino irritable	Síndrome anticolinérgico
Agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes	Tubocurarina	Bloqueo competitivo del receptor nicotínico muscular	Inducción y mantenimiento de la relajación muscular en anestesia	Hipotensión por bloqueo ganglionar, liberación de histamina
Agente bloqueante neuromuscular despolarizante	Succinilcolina	Agonista del receptor nicotínico muscular que permanece unido al receptor prolongando la despolarización y bloqueando así la placa motora	Relajación muscular intensa y corta (intervenciones quirúrgicas, manipulaciones ortopédicas, intubación endotraqueal)	Paro cardíaco, hipertermia maligna, shock anafiláctico, parálisis prolongada

* Agonistas beta-2 selectivos de acción prolongada.

** Los agentes lipófilos se metabolizan en el hígado, por lo tanto, la insuficiencia hepática puede prolongar su semivida plasmática, mientras que la insuficiencia renal prolongará la acción de los agentes hidrófilos.

Bloqueantes betaadrenérgicos: producen un bloqueo competitivo y reversible de las acciones de las catecolaminas mediadas por receptores beta. Hay betabloqueantes **no selectivos (propranolol) y β_1 -selectivos (atenolol)**.

*** Algunos betabloqueantes poseen actividad betaagonista, denominada "actividad simpaticomimética intrínseca" (ASI). Los agentes con actividad agonista parcial (**pindolol, alprenolol, oxprenolol (MIR 96-97, 122), acebutolol**) disminuyen muy poco la frecuencia cardíaca en reposo, pero impiden el aumento de dicha respuesta con el ejercicio. Estos agentes producen menos cambios en los lípidos, disminuyen el gasto cardíaco, la tensión arterial y el consumo de O_2 por el miocardio.

Indicaciones: hipertensión arterial, cardiopatía isquémica (angor e infarto de miocardio, son los fármacos de elección (**metoprolol**) (MIR 99-00F, 230-CD) en la profilaxis secundaria del IAM), arritmias supraventriculares (son los antiarrítmicos de la clase II), hipertiroidismo, temblor esencial, profilaxis de migraña glaucoma (tópicos), hipertensión portal, disección aórtica.

Efectos adversos y contraindicaciones (MIR 96-97, 126): bradicardia, insuficiencia cardíaca sintomática, enfermedad del seno, estenosis aórtica, angina de Prinzmetal, bloqueo A-V, hiperlipemia, hiperglucemia, asma (MIR 97-98, 243; MIR 95-96, 2-CD), EPOC, diabetes mellitus insulino dependiente, claudicación intermitente, impotencia, hipotiroidismo y depresión.

**** El carvedilol ha demostrado una reducción del riesgo de muerte o de ingreso hospitalario en pacientes con ICC.

El efecto inotrópico es mucho mayor en el corazón insuficiente, mejorando el volumen minuto para una presión de llenado determinada.

Otro efecto es la disminución del tono simpático y la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que está excesivamente activado en caso de insuficiencia cardíaca. Además es diurético, al disminuir la absorción de sodio y agua.

ACCIONES ELECTROFISIOLÓGICAS.

En dosis terapéuticas aumenta el tono cardíaco vagal, sobre todo a nivel sinusal y nodo A-V, lo que explica la disminución de la frecuencia cardíaca y el retraso de la conducción A-V, prolongando el período refractario del mismo. Sin embargo no prolonga el período refractario del músculo auricular (MIR 01-02, 226). En dosis tóxicas aumenta el tono simpático central, lo que facilita la aparición de arritmias cardíacas, que se tratan eficazmente con betabloqueantes; también aumenta el automatismo (nodo A-V y His Purkinje), lo que explica la frecuencia de extrasístoles y otras arritmias.

FARMACOCINÉTICA.

Se absorbe bien por vía oral (biodisponibilidad del 70-80%). Se une poco a proteínas (20%). Se distribuye ampliamente por el organismo, atravesando la barrera hematoencefálica y la placenta. Esta amplia distribución y el hecho de que se acumula en músculo esquelético, corazón e hígado explican que no se elimine por diálisis en caso de intoxicación. La fijación de la **digoxina** al músculo cardíaco aumenta en caso de hipopotasemia.

La **digoxina** apenas se biotransforma y se elimina por vía renal el 33% de los depósitos corporales al día, siendo su vida media de 36 horas (MIR 99-00F, 233). Los niveles terapéuticos están entre 0,5-2 ng/ml).

INDICACIONES.

La **digoxina** está indicada de forma indiscutible en la insuficiencia cardíaca, acompañada de fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida (situación en la que se considera el fármaco de elección).

Con insuficiencia cardíaca sistólica en ritmo sinusal, su indicación es discutida, ya que no aumenta la supervivencia y existe riesgo de intoxicación y arritmias; sin embargo, mejora el grado funcional y el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, por lo que se admite su indicación, si persisten síntomas a pesar del uso de IECA y diuréticos. No es un fármaco útil en la insuficiencia cardíaca diastólica.

Como antiarrítmico, está indicado en las arritmias supraventriculares, sobre todo en fibrilación auricular (frena el nodo A-V) y en el flutter para pasarlo a fibrilación auricular.

CONTRAINDICACIONES.

Está contraindicada en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White, porque puede aumentar la frecuencia ventricular a través de la vía accesoria desencadenando fibrilación ventricular. También está contraindicada en pacientes con bloqueo A-V o con alteraciones en la conducción intraventricular.

INTOXICACIÓN DIGITÁLICA.

La intoxicación por **digoxina** es una complicación del tratamiento debido a su estrecho cociente tóxico/terapéutico. La causa desencadenante más frecuente es la hipopotasemia (MIR 98-99, 241), aunque también pueden reducir la tolerancia al fármaco: la edad avanzada, la acidosis, el IAM, la hipoxemia (EPOC), la insuficiencia

renal, la hipercalcemia, la hipomagnesemia, la cardioversión eléctrica, la amiloidosis y el hipotiroidismo.

Existen situaciones que disminuyen la digoxinemia: el incumplimiento terapéutico, la disminución de la absorción intestinal (insuficiencia cardíaca y empleo de fármacos, como los **antiácidos, anti-diarreicos, neomicina, metoclopramida, colestiramina**), los anticuerpos antidigital, el aumento de la biotransformación por fármacos inductores (**rifampicina, difenilhidantoína y fenobarbital**) y el aumento del volumen de distribución (obesos e hipotiroideos).

Los signos más precoces de intoxicación son la anorexia, las náuseas y los vómitos.

Los signos electrocardiográficos de intoxicación son: prolongación del PR, acortamiento del QT, aplanamiento o inversión de T, depresión del ST. Las arritmias más frecuentes son las extrasístoles ventriculares y el bigeminismo. Pueden existir bloqueos auriculoventriculares de distinto grado, arritmia sinusal, bloqueo sinoauricular, parada sinusal, taquicardia auriculoventricular de la unión, así como taquicardia ventricular multifocal. La arritmia más característica de la intoxicación por **digoxina** es la taquicardia auricular no paroxística, con bloqueo AV variable.

La intoxicación crónica se caracteriza por exacerbaciones de la insuficiencia cardíaca, pérdida de peso, visión amarilla y confusión.

TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN DIGITÁLICA.

Depende de la gravedad de la arritmia. A veces es suficiente con la retirada del fármaco y la corrección de la hipopotasemia. Sin embargo, la bradicardia sintomática o el bloqueo cardíaco completo pueden obligar a la administración de **atropina** y/o **isoproterenol** e incluso a la colocación de un marcapasos temporal. Para tratar la ectopia ventricular o arritmias ventriculares inducidas por digital el medicamento de elección es la **lidocaína**. También puede utilizarse **procainamida** o **difenilhidantoina**. La administración del fragmento Fab del anticuerpo específico de la **digoxina** ha sido muy útil en el tratamiento de la intoxicación por **digoxina** con arritmias graves, el glucósido se fija a los fragmentos y se elimina por vía renal.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

La administración conjunta de digoxina con **verapamilo, amiodarona, eritromicina, diltiacem, quinidina (MIR 98-99F, 239) y propafenona** aumenta la concentración sérica de este fármaco.

2.3. Diuréticos.

Ver figura 2.

DIURÉTICOS TIACÍDICOS.

Clorotiacida e hidrocloreotiacida, clortalidona (MIR 98-99, 231).

MECANISMO DE ACCIÓN.

Inhiben la reabsorción de sodio y cloruros en la primera mitad del túbulo contorneado distal y en parte de la porción cortical ascendente del asa de Henle, bloqueando los canales del cloro.

INDICACIONES.

HTA, ICC leve, diabetes insípida, hipercalcemia y litiasis cálcica recidivante (porque aumenta la reabsorción tubular de calcio).

No son útiles en insuficiencia renal con filtración glomerular menor de 40 ml/min, excepto la **metazolona, indapamida y xipamida**.

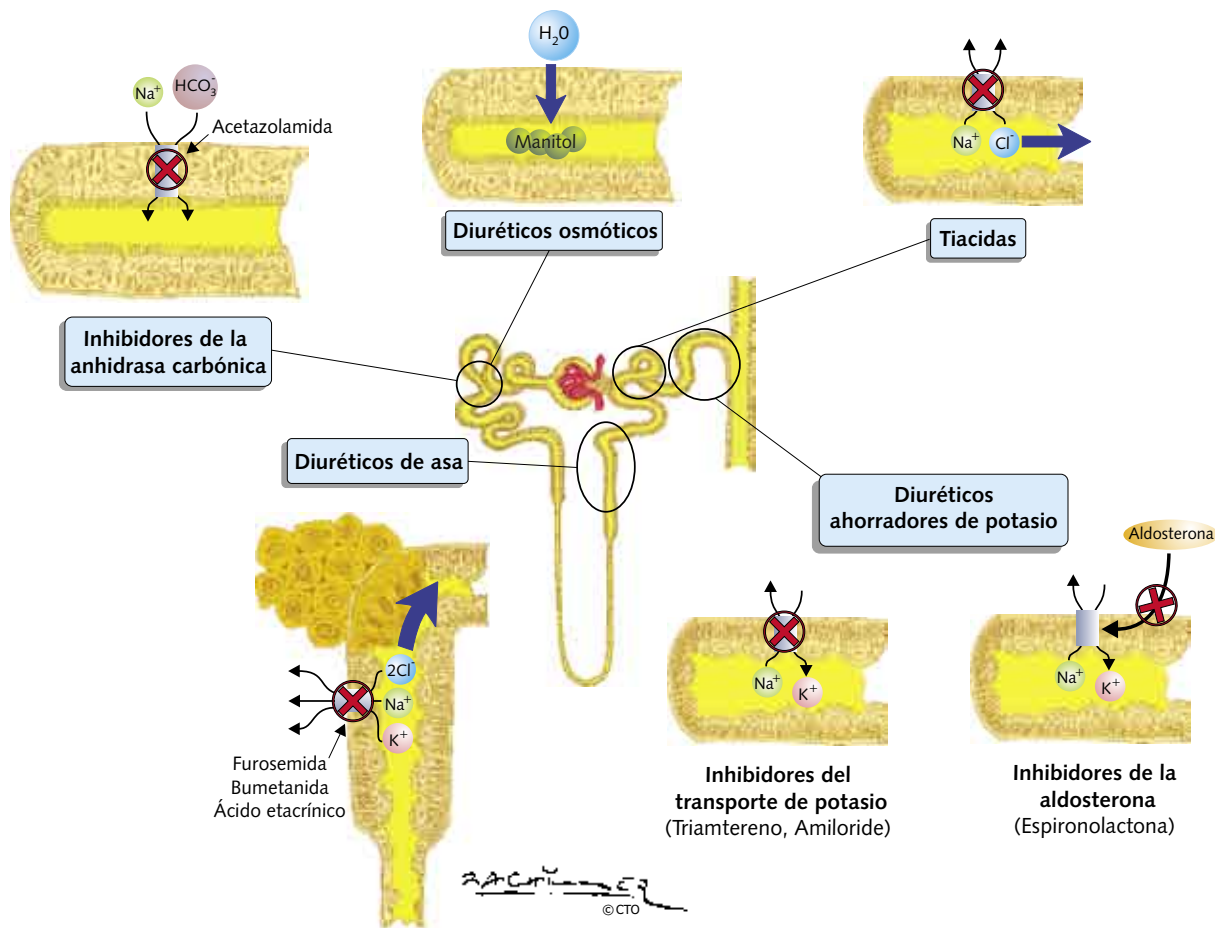


Figura 2. Lugar y mecanismo de acción de los diuréticos.

EFFECTOS ADVERSOS.

Alteraciones hidroelectrolíticas (disminución de potasio, sodio, cloro): alcalosis hipopotasémica, hipercalcemia, hiperuricemia (excepto **indacrinona** que es un **uricosúrico crónico**).

Alteraciones metabólicas: hiperuricemia, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, aumento del colesterol LDL y total.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

Litio (aumentan el efecto antimaniaco), **sulfonilureas** (disminuyen el efecto hipoglucemiante) y **vitamina D** (aumentan la reabsorción de calcio).

DIURÉTICOS DE ASA.

Furosemida, torasemida, ácido etacrínico, bumetanida. Son los diuréticos más potentes y los únicos que son eficaces en estadios finales de insuficiencia renal.

MECANISMO DE ACCIÓN.

Inhiben la reabsorción de sodio, potasio y cloruros en la porción ascendente del asa de Henle (MIR 00-01, 130), mediante el bloqueo de un sistema de cotransporte en la membrana luminal (bomba de cloro). El efecto final es la disminución de la osmolaridad en el intersticio medular. Producen vasodilatación venosa, disminución de la precarga y desviación del flujo renal a la corteza (aumento del flujo plasmático renal).

INDICACIONES.

Útiles en todas las formas de ICC, principalmente en casos refractarios y en edema agudo de pulmón, HTA (especialmente en la insuficiencia renal crónica), tratamiento de la hipercalcemia, síndrome nefrótico, ascitis, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Son eficaces a pesar de disminución del filtrado glomerular, y se puede potenciar su acción con otra clase de diuréticos.

EFFECTOS ADVERSOS.

Alteraciones hidroelectrolíticas: depleción de volumen, alcalosis metabólica, hipopotasemia (MIR 02-03, 187; MIR 01-02, 228), hiponatremia (MIR 98-99E 242).

Alteraciones metabólicas: hiperuricemia, hiperglucemia (ex-

cepto la **torasemida**, que es una sulfonilurea), hipocalcemia e hiperlipemia.

En el caso del **ácido etacrínico** se ha descrito ototoxicidad, exantema y granulocitopenia.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

Aumentan los niveles plasmáticos de los **betabloqueantes** y la toxicidad del **litio** y los **aminoglucósidos**. En los diabéticos, disminuyen el efecto hipoglucemiante de las **sulfonilureas**.

DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO.

Existen dos clases de diuréticos ahorradores de potasio: los antagonistas de los receptores de mineralcorticoides (**espironolactona**) y los inhibidores directos del transporte de sodio (**amilorida** y **triamtereno**).

Son diuréticos débiles que generalmente se usan en asociación con tiazidas o diuréticos del asa, principalmente en estados edematosos donde existe hiperaldosteronismo secundario (ICC, ascitis, síndrome nefrótico).

Espironolactona. Antagonista de la aldosterona en el túbulo colector, bloquea el intercambio entre el sodio, el potasio y el hidrógeno. Es el diurético de elección en la ascitis o edema crónico del cirrótico, en el síndrome de Bartter y en el hiperaldosteronismo primario. Se ha demostrado un aumento de la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva tratados con este diurético. Sus efectos secundarios son la hiperpotasemia y la acidosis metabólica, ginecomastia, impotencia, hirsutismo, ronquera, alteraciones menstruales e irritación gastrointestinal (contraindicado en úlcera péptica).

Triamtereno y amiloride. Inhiben la reabsorción de sodio en el conducto colector y contorneado distal, disminuyendo la conductividad de los canales de sodio. De forma secundaria, inhiben la secreción de potasio en el túbulo distal. Además de en la HTA e ICC, asociados a tiazidas, son de primera elección en el síndrome de Liddle (alcalosis hipopotasémica e HTA). El **amiloride** está indicado en la fibrosis quística.

Los efectos adversos más importantes son la hiperpotasemia (la acidosis es muy rara) y los más frecuentes, las alteraciones gastrointestinales. El **triamtereno** puede producir anemia megaloblástica en cirróticos.

Los diuréticos ahorradores de potasio están contraindicados en insuficiencia renal, en pacientes que estén tomando IECA y/o betabloqueantes y en los diabéticos.

DIURÉTICOS PROXIMALES.

Son diuréticos de escasa potencia.

1. **Diuréticos osmóticos.** Son sustancias de bajo peso molecular que se filtran y no se reabsorben. El más utilizado es el **manitol**. Provocan pérdida de agua y todo tipo de electrolitos. Son de elección en el síndrome de desequilibrio dialítico, glaucoma agudo de ángulo cerrado y están indicados en el edema cerebral. Están contraindicados en el edema agudo de pulmón o en la insuficiencia cardíaca y en el sangrado intracerebral.
2. **Inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida).** Inhiben la reabsorción de bicarbonato en el túbulo contorneado proximal y disminuyen la producción de humor acuoso. Su indicación más clara es el glaucoma de ángulo abierto. También está indicado en la hipertensión intracraneal benigna y en la parálisis periódica hipopotasémica. Sus efectos secundarios son la acidosis metabólica y la nefrolitiasis por fosfato cálcico.

2.4. Antagonistas del calcio (verapamilo, nifedipino, diltiacem, felodipino, amlodipino, lacidipino).

El calcio desempeña un papel fundamental en la regulación de múltiples procesos celulares (contracción muscular, secreción hormonal, coagulación y agregación, etc...). La concentración de calcio intracelular, en una célula en reposo, es 10.000 veces menor que en el medio extracelular. Cuando una célula se activa, puede entrar calcio a favor de gradiente electroquímico, o a través de canales específicos para este catión, o bien por intercambio con sodio.

Los fármacos antagonistas del calcio bloquean selectivamente la entrada de calcio en la célula por los canales dependientes de voltaje, tipo L (lentos).

A efectos prácticos, se dividen en dos grupos: 1. Dihidropiridinas (**nifedipino, amlodipino, lacidipino...**) (MIR 00-01, 225), que son taquicardizantes. 2. **Verapamilo y diltiacem**, que son bradicardizantes y tienen propiedades antiarrítmicas (antiarrítmicos de clase IV).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS E INDICACIONES.

1. El efecto más marcado de los antagonistas del calcio es la **vasodilatación**, sobre todo en los vasos de resistencia (arteriolas), incluidas las arterias coronarias, de ahí su indicación en la **hipertensión arterial**. Son preferibles las dihidropiridinas de vida media más prolongada (**amlodipino, felodipino**) que producen una vasodilatación más gradual y menor activación neurohormonal (simpática), y por lo tanto, menor taquicardia refleja. Son especialmente eficaces en los ancianos y de elección en aquellas situaciones donde están contraindicados los diuréticos (hiperuricemia, hiperlipemia, hipopotasemia, diabetes mellitus) o los betabloqueantes (EPOC, asma, insuficiencia vascular periférica).
2. Reducen el consumo de oxígeno y producen una mejora del flujo coronario diastólico, por lo que están indicados en la **cardiopatía isquémica**: son de elección en el **angor vasoespástico**, y útiles en el **angor clásico de esfuerzo y/o de reposo**. Son también útiles en situaciones de **miocardio aturdido** (episodios de disfunción ventricular isquémica sin angor). En la angina inestable no previenen la evolución a IAM ni reducen la mortalidad. En el periinfarto no han demostrado un beneficio claro, a excepción del **diltiacem** en el IAM no Q. Existe una mayor mortalidad con las dihidropiridinas de primera generación (**nifedipino**) (MIR 98-99, 232).
3. En la **insuficiencia cardíaca**, sólo son beneficiosos las dihidropiridinas de segunda generación (**amlodipino, felodipino**), pero asociados a IECA; el resto no producen beneficios e incluso aumenta la morbimortalidad.
4. El **verapamilo** y el **diltiacem** prolongan el período refractario y disminuyen la velocidad de conducción en el nodo A-V y en el seno auricular, por lo que se utilizan como **antiarrítmicos** en: taquicardias supraventriculares paroxísticas, aleteo y fibrilación auricular (para control de la frecuencia ventricular).
5. Otras aplicaciones cardiovasculares son: **insuficiencia aórtica sintomática, miocardiopatía hipertrófica obstructiva (verapamilo y diltiacem)**.

6. Otras indicaciones: **hipertensión pulmonar primaria (nifedipino)**, **enfermedad vascular periférica** (Raynaud, claudicación intermitente), profilaxis de la **cefalea en racimos, acalasia y espasmo esofágico difuso** y en la prevención del espasmo arterial cerebral de la **hemorragia subaracnoidea (nimodipino)**.

INTERACCIONES.

El **verapamilo** aumenta la digoxinemia, favoreciendo las intoxicaciones (MIR 99-00F, 232-CD). Los betabloqueantes aumentan las concentraciones plasmáticas y las reacciones adversas de los antagonistas del calcio; además potencian la depresión del miocardio y la disminución de la conducción A-V, por lo tanto la asociación de estos dos fármacos es necesario vigilarla estrechamente.

EFFECTOS ADVERSOS.

Vasodilatadores: síndrome de vasodilatación periférica, que ocurre con las dihidropiridinas, principalmente **nifedipino** (cefalea, mareo, enrojecimiento facial, edema en miembros inferiores, sofocos, parestesias, hipotensión y taquicardia refleja); otros efectos más graves son la exacerbación de síntomas isquémicos.

Cardiodepresores: el **diltiacem** y el **verapamilo** producen bradicardia, bloqueo AV e ICC (MIR 95-96, 1). Están contraindicados si la fracción de eyección es menor del 40% y en la enfermedad del seno. El efecto más frecuente con el verapamilo es el estreñimiento.

2.5. Nitratos.

Es un grupo de fármacos con acción vasodilatadora, mediante la formación o liberación de óxido nítrico, que además es antiagregante plaquetario. Son principalmente vasodilatadores venosos, pero a medida que aumenta la dosis también lo son arteriales. Reducen la precarga, el consumo de oxígeno y aumentan el flujo coronario diastólico.

Su indicación fundamental es la **cardiopatía isquémica**: en el tratamiento y/o profilaxis del angor de esfuerzo y también el de reposo, angor inestable o IAM. Son medicamentos sintomáticos, que cortan el episodio de angor, reducen el número de episodios y mejoran la capacidad funcional del paciente, pero no influyen en la mortalidad.

Están indicados también en: **crisis hipertensivas (nitroglicerina intravenosa o nitroprusiato sódico)** y **edema agudo de pulmón con tensión arterial elevada**.

Se utilizan: **nitroglicerina** (intravenosa o sublingual), **dinitrato de isosorbide** y **mononitrato de isosorbide** (oral o transdérmico) (MIR 99-00F, 231-CD) y **nitroprusiato** (intravenoso).

El efecto adverso más frecuente es la **cefalea pulsátil** (25-50%), y en los parches transdérmicos y geles la dermatitis de contacto y la dermatitis exfoliativa.

Todos los nitratos producen tolerancia (pérdida de eficacia con la administración repetida) y dependencia.

2.6. Inhibidores de la ECA (captopril, enalapril, fosinopril, ramipril).

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS.

Estos fármacos inhiben la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), bloqueando la formación de angiotensina II, que es un potente vasoconstrictor y estimulante de la secreción de aldosterona e inductor de la proliferación celular (miocitos, fibroblastos...). Producen vasodilatación (tanto más eficaz cuanto más activado está el sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que explica que se potencie con diuréticos). Inhiben la cininasa II, enzima que degrada las quininas y prostaglandinas, aumentando sus niveles, reforzando así la vasodilatación, pero provocando efectos secundarios (tos, angioedema, reacciones cutáneas). Inhiben el tono simpático mantenido por la angiotensina II, tanto a nivel periférico como central.

Son vasodilatadores arteriovenosos e hipotensores, sin alterar los reflejos cardiovasculares, producen eliminación de sodio, reducen el consumo de oxígeno por el miocardio y mejoran el volumen minuto en pacientes con insuficiencia cardíaca, pero no lo aumentan en caso de hipertensión arterial; modifican la remodelación miocárdica post-IAM, reducen la hipertrofia miocárdica y la fibrosis

e hipertrofia de la media de los vasos, mejoran la distensibilidad y suprimen la vasoconstricción coronaria producida por la angiotensina II o por la estimulación simpática.

En el riñón, inhiben la vasoconstricción de la arteriola eferente y la proliferación mesangial y mejoran el flujo sanguíneo renal.

INDICACIONES.

1. Insuficiencia cardíaca: reducen la mortalidad, tanto más cuanto más grave es la insuficiencia de base (MIR 98-99, 234).
2. IAM: indicados desde el primer día. Reducen la mortalidad y la morbilidad, tanto precoz como tardía, siendo claramente más beneficiosos en caso de disfunción de ventrículo izquierdo.
3. HTA: eficaces principalmente en la hipertensión de origen renal o vasculorrenal y en las formas graves. Están contraindicados en la estenosis bilateral de la arteria renal. Disminuyen la mortalidad en la HTA.
4. Nefropatía diabética: efecto nefroprotector al reducir la hiperfiltración y la albuminuria.

INTERACCIONES.

Los AINES disminuyen la eficacia antihipertensiva. Los diuréticos potencian su acción (no se deben asociar con diuréticos ahorradores de potasio). Favorecen la intoxicación por litio.

EFFECTOS ADVERSOS.

La tos (MIR 99-00F, 234; MIR 98-99, 230) aparece en un 4-16% de los pacientes (especialmente en mujeres ancianas de raza blanca), insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o en estenosis de la arteria renal principal en un mono-reno, rara vez angioedema (algo más frecuente con el enalapril), glomerulonefritis membranosa e hiperpotasemia (principalmente en diabéticos y en asociación con betabloqueantes). Estos efectos son reversibles y desaparecen con la retirada del fármaco. Se ha descrito neutropenia (principalmente con el captopril). Están contraindicados en el embarazo (teratogenia).

2.7. Antagonistas de los receptores de la angiotensina (losartán, valsartán) (ARA-II).

Su efecto es similar al de los IECA, aunque, en vez de bloquear la producción de angiotensina II, inhiben competitivamente su unión al receptor AT1 de la angiotensina II. La utilidad y tolerancia es similar a la de los IECA, aunque no producen tos ni angioedema. El Candesartan ha sido el primer ARA-II que ha demostrado reducir la mortalidad y el ingreso hospitalario en pacientes con insuficiencia cardíaca grado II-IV de la NYHA.

2.8. Agonistas β -2 adrenérgicos.

Producen broncodilatación por relajación de la musculatura lisa bronquial. Pueden ser de acción corta (salbutamol, terbutalina, fenoterol) o de acción prolongada (salmeterol y formoterol) al ser más lipofílicos.

Los de acción corta son de elección en el tratamiento del asma intermitente, por vía inhalada y a demanda, como único tratamiento. Los de acción prolongada se utilizan de forma pautada como coadyuvantes de los corticoides inhalados en el asma crónico y la EPOC. La vía parenteral se reserva para el manejo de crisis agudas en urgencias o UCI.

Otras indicaciones de los beta-2 son: parto prematuro sin sufrimiento fetal (ritodrine) e hiperpotasemia (terbutalina).

Los efectos secundarios más frecuentes son: temblor muscular (el más frecuente), taquicardia y palpitaciones.

2.9. Bromuro de Ipratropium. Tiotropium.

Se trata de agentes anticolinérgicos, antagonistas de los receptores muscarínicos bronquiales. Produce broncodilatación y disminución de la secreción mucosa. Se administra exclusivamente por vía inhalada de forma pautada. Su principal indicación es la EPOC, siendo menos útil en el asma. El tiotropium se puede administrar una sola vez al día.

Los efectos secundarios más frecuentes son: tos paroxística y xerostomía.

2.10. Teofilina.

Produce relajación de la musculatura lisa bronquial, es inotrópica positiva, diurética y estimulante del SNC. Se debe utilizar si persisten los síntomas a pesar del tratamiento con beta-2 agonistas y bromuro de ipratropium. Su rango terapéutico es estrecho (10-20 mg/ml), por lo cual las intoxicaciones son frecuentes, manifestándose por alteraciones gastrointestinales, taquiarritmias, temblor, ansiedad y convulsiones.

En caso de insuficiencia cardíaca o enfermedad hepática hay que reducir la dosis; en caso de hábito tabáquico hay que aumentarla (MIR 95-96F, 193).

2.11. Cromoglicato sódico y nedocromil. Montelukast.

Inhiben la degranulación de los mastocitos y tienen propiedades antiinflamatorias. El nedocromil es más potente. Están indicados en cualquier tipo de asma, pero son más eficaces en el asma alérgico, el secundario a ejercicio y en los asmáticos jóvenes atópicos. Se usa también en la prevención de las reacciones de hipersensibilidad a la leche de vaca. La vía de administración es inhalada.

El montelukast es un inhibidor de los leucotrienos que está indicado en pacientes asmáticos no controlados con beta-2 agonistas y corticoides inhalados. Se administra por vía oral.

2.12. Corticoides.

Los corticoides inhalados son el tratamiento de elección en pacientes asmáticos que precisan beta-2-adrenérgicos por lo menos una vez al día. Se dispone de budesonida, (MIR 99-00F, 237-NM) beclometasona y fluticasona. La utilidad en el EPOC aún no está bien establecida, pero se usan cada vez más. Los efectos secundarios más frecuentes de los corticoides inhalados son locales: candidiasis orofaríngea y disfonía. Los corticoides orales y parenterales tienen su principal indicación en las exacerbaciones agudas del asma y EPOC. En la fase estable sólo un 10% mejora con corticoides orales.

TEMA 3. ANTIBIÓTICOS.

3.1. Generalidades.

En la elección de un antibiótico para el tratamiento de una infección en un paciente determinado hay que tener en cuenta varios factores:

FACTORES MICROBIOLÓGICOS.

Siempre que sea posible, se debe obtener material para la identificación y estudio de sensibilidad del germen (tinciones y cultivos, PCR). En el caso de tratamiento empírico, hay que cubrir los microorganismos más probables o bien emplear antibióticos de un espectro amplio.

Una vez identificado el microorganismo y determinada su sensibilidad, se debe elegir el antibiótico con el espectro eficaz más reducido (MIR 96-97F, 106).

FACTORES FARMACOLÓGICOS.

Tenemos que asegurarnos de que el fármaco elegido llega al lugar de la infección y alcanza una concentración suficiente para inhibir el crecimiento bacteriano (CMI) o producir la muerte de los microorganismos (CMB), durante el tiempo necesario (farmacocinética).

Las vías intramuscular o intravenosa suponen una biodisponibilidad del 100%; mientras que la biodisponibilidad oral es muy variable (por ejemplo desde el 10-20% para la eritromicina hasta el 100% en la clindamicina o el metronidazol); además, es necesario tener en cuenta la interferencia de la absorción en situaciones concretas (por ejemplo, los alimentos y las tetraciclinas).

Las concentraciones de la mayoría de los antibacterianos en el líquido intersticial son similares a la sérica, sin embargo, existen sitios a los que los fármacos no llegan bien como: LCR, ojo, próstata, vegetaciones cardíacas, secreciones broncopulmonares. Además, algunas bacterias se localizan intracelularmente (por ejemplo Chlamydia, Brucella y Legionella) y hay que tratarlas con fármacos que penetren dentro de las células para evitar recidivas (ejemplo eritromicina, quinolonas, tetraciclinas). Los betalactámicos, aminogluucósidos y vancomicina no penetran en las células.

El metabolismo y la eliminación de antibióticos hay que conocerlo, principalmente para el ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal (**aminoglucósidos, vancomicina (MIR 95-96F, 172), quinolonas...**) y en menor grado insuficiencia hepática (**eritromicina, cloranfenicol**).

FACTORES DEL HUÉSPED.

- Función inmunitaria: en los pacientes neutropénicos o esplenectomizados es necesario emplear antibióticos bactericidas.
- El embarazo contraindica el uso de **quinolonas, tetraciclinas, estolato de eritromicina y el metronidazol en el primer trimestre**. Es preciso utilizar con precaución **aminoglucósidos, azitromicina, clindamicina, cotrimoxazol, vancomicina**. En cualquier caso, siempre que sea posible hay que utilizar **beta-lactámicos**.
- Tipo de metabolizador microsomal hepático: los metabolizadores débiles tienen mayor riesgo de reacciones adversas (por ejemplo: **isoniacida, eritromicina...**).
- Localización de la infección.

CONCEPTO DE SINERGISMO Y ANTAGONISMO ANTIBIÓTICO.

Un antibiótico se denomina sinérgico cuando aumenta la actividad del otro, con un efecto superior al meramente aditivo. Son ejemplos las asociaciones **penicilina más gentamicina** frente a *Streptococcus viridans* y enterococo, **beta-lactámicos** con actividad antipseudomonas más **aminoglucósidos** frente a *Pseudomonas* o **cefalosporina** con **aminoglucósidos** frente a *Klebsiella*.

Denominamos antagonismo antibiótico cuando el efecto combinado es menos efectivo que el de cada uno de los antibióticos por separado (**penicilina más tetraciclina o cloranfenicol con beta-lactámicos o aminoglucósidos**).

Además de todo lo descrito, tienen que existir ensayos clínicos en los que un determinado antibiótico haya demostrado su eficacia frente a la infección en cuestión.

MECANISMO DE ACCIÓN.

Se denominan **antibióticos bacteriostáticos** aquellos que inhiben el crecimiento bacteriano, siendo la muerte de la bacteria dependiente de los mecanismos de defensa del huésped. Actúan por: 1. Inhibición de la síntesis proteica, alterando la subunidad 50s (**anfencoles, lincosaminas, macrólidos**) y la subunidad 30s (**tetraciclinas**); 2. Inhibición de la síntesis de ácido fólico bacteriano (**sulfamidas**).

Antibióticos bactericidas (MIR 96-97, 17) son los que destruyen por sí mismos las bacterias. Actúan mediante: 1. Inhibición de la

síntesis de la pared celular bacteriana (**beta-lactámicos y glucopéptidos**); 2. Lesión del ADN bacteriano (**nitroimidazoles, quinolonas, rifampicina**); 3. Inhibición de la síntesis proteica mediante alteración de las subunidades 30s y 50s (**aminoglucósidos**).

MECANISMO DE RESISTENCIA.

La aparición de resistencias en los microorganismos es un proceso natural, como consecuencia de su uso, que propicia la selección de mutantes. Los principales mecanismos de resistencia son: (en un mismo microorganismo pueden coexistir varios)

Alteración de la entrada (aminoglucósidos, fosfomicina, beta-lactámicos, metronidazol); **expulsión del antibiótico por bombas específicas** (tetraciclinas, cloranfenicol); **inactivación enzimática** (beta-lactámicos, aminoglucósidos, cloranfenicol); **alteración de la diana ribosomal** (macrólidos, tetraciclinas, clindamicina); **alteración del precursor de la pared bacteriana** (vancomicina); **alteración de la diana enzimática** (virus, beta-lactámicos, rifampicina, quinolonas, cotrimoxazol); **hiperproducción enzimática** (trimetropim y sulfamidas); **vía metabólica alternativa** (trimetropim y sulfamidas).

3.2. **Betalactámicos.**

Ver tabla 12.

MECANISMO DE ACCIÓN.

Inhibición de la biosíntesis del peptidoglucano de la pared celular bacteriana. Son antibióticos bactericidas. Comprenden: las penicilinas, cefalosporinas, carbapenems y monobactámicos.

MECANISMO DE RESISTENCIA.

1. Destrucción del fármaco por beta-lactamasas.
2. Alteración de la proteína ligadora de penicilinas (MIR 98-99, 248).
3. Disminución de la permeabilidad de membrana (gramnegativos).

CLASE.

1. **Penicilinas.** Todas las penicilinas presentan un anillo estructural común denominado ácido 6-amino-penicilánico.

a. **Espectro estrecho.**

a.1. **Sensibles a betalactamasas:**

Penicilina G o bencilpenicilina: espectro antibacteriano:

- Cocos grampositivos aerobios: neumococo, *S. pyogenes*, *S. viridans*, *S. aureus* sensibles.

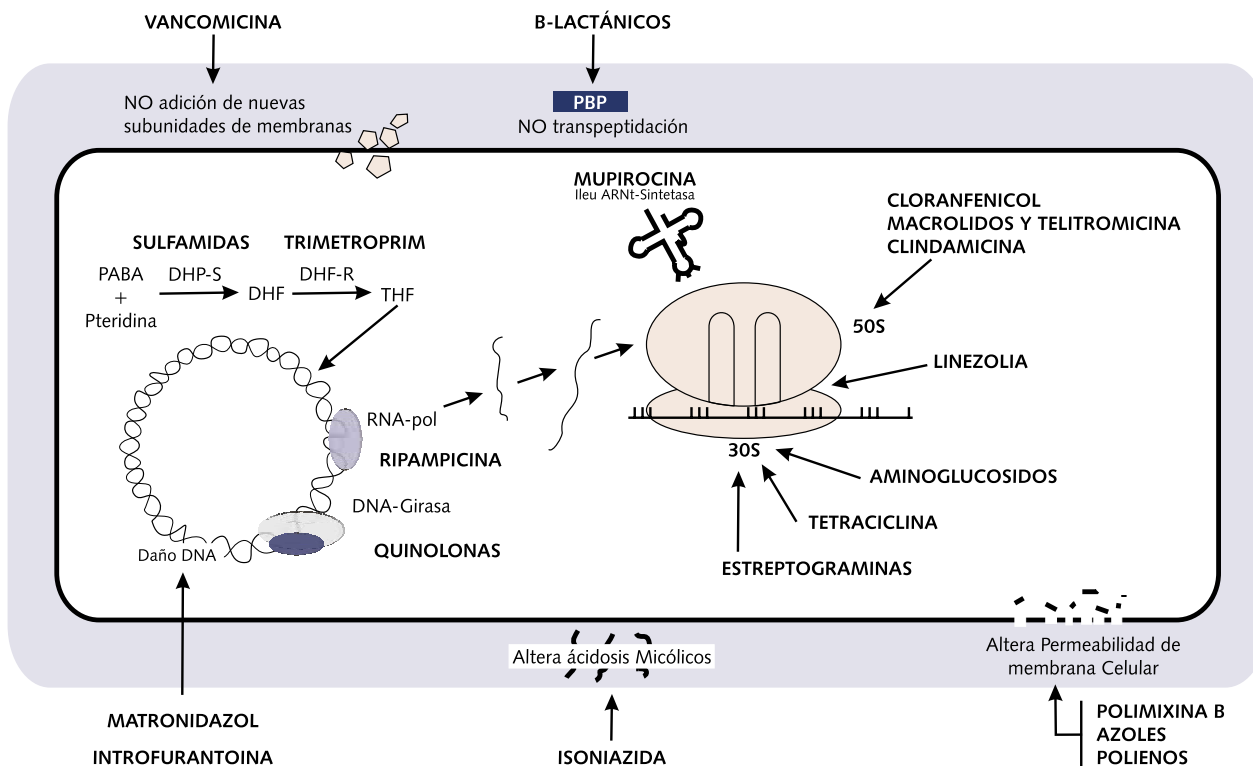


Figura 3. Mecanismos de acción de los antibióticos (MIR 05-06, 223).

- Gramnegativos aerobios: *Neisseria*, *Pasteurella*.
- Anaerobios: especies de *Clostridium* (no *C. difficile*), bacterias de la flora bucal (*Bacteroides*, no *B. fragilis*, estreptococos, *Actinomyces*, y *Fusobacterium*) especies de espiroquetas (*Treponema pallidum*, *Borrelia* y *Leptospira*).

Es el fármaco de elección (entre otros) en el tratamiento de sífilis, actinomycosis, endocarditis por *S. viridans*, meningitis meningocócica y tétanos.

La penicilina G aparece en las siguientes formas:

- 1) **Penicilina G acuosa** en forma de sal sódica o potásica: se administra en dosis entre 12 y 24.000.000 de unidades al día, administradas habitualmente cada cuatro horas.
- 2) **Penicilina G procaína**: administración intramuscular y absorción retardada. Dosis habitual de 600.000 unidades intramusculares cada 12 horas (neumonía neumocócica no complicada). Reacciones adversas a procaína: alteraciones de la conducta, síntomas neurológicos, mareo, palpitaciones. Desaparecen espontáneamente en 5-10 minutos y ocurren en menos del 1% de los casos.
- 3) **Penicilina G benzatina**: absorción lenta y administración cada 3 ó 4 semanas intramuscular. Tratamiento de la sífilis, faringitis estreptocócica y profilaxis de la fiebre reumática.

Penicilina V (fenoximetilpenicilina): administración oral, 250 mg equivalen a 400.000 unidades de penicilina G. Dosis de 250 a 500 mg cada 6 horas en faringitis, infecciones orales o de tejidos blandos poco importantes.

a.2. Resistentes a betalactamasa (antiestafilocócicas): nafcilina, oxacilina, cloxacilina, meticilina. Son los fármacos de elección en el tratamiento de las infecciones estafilocócicas, ya que la gran mayoría son productores de penicilasa. El 20% de los *S. aureus*, y más del 60% de los estafilococos coagulasa-negativos son resistentes a la meticilina. Tienen menor actividad que la penicilina frente a anaerobios. No es eficaz frente a gonococo ni bacilos gramnegativos.

b. Espectro amplio.

b.1. Aminopenicilinas (ampicilina, bacampicilina y amoxicilina): amplían el espectro de las bencilpenicilinas a algunos bacilos gramnegativos entéricos: *E. coli* (más del 60% de resistencias), *P. mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella* y *H. influenzae* (más del 30% de resistencias). Son los antibióticos de elección en el tratamiento de la meningitis por *L. monocytogenes* y en infecciones por enterococo (en este caso, utilizarlas sinérgicamente con aminoglucósidos). Conservan actividad anti-aerobia, aunque menor que la **penicilina G**. La **amoxicilina** tiene mayor biodisponibilidad por vía oral que la **ampicilina** (95% vs 40%).

b.2. Carboxipenicilinas (carbenicilina, ticarcilina): tienen mayor espectro frente a bacilos gramnegativos entéricos, pero son principalmente antipseudomonas.

b.3. Ureidopenicilinas (piperacilina, mezlocilina, azlocilina): son las penicilinas de más amplio espectro y las más activas frente a *Pseudomonas*. Cubren gérmenes que habitualmente son resistentes a otras como: *Serratia*, *Enterobacter*, *Klebsiella* y *Providencia*. Un inconveniente es que las bacterias crean fácilmente betalactamasas frente a ellas.

b.4. Combinaciones de penicilinas de amplio espectro con inhibidores de betalactamasa (amoxicilina-clavulánico, ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam, ticarcilina-clavulánico): los inhibidores de betalactamasa no tienen actividad antimicrobiana per se (MIR 97-98, 27), aunque amplían su espectro frente a especies de *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *H. influenzae*, *Moraxella*, *Providencia*, *Bacteroides fragilis* y estafilococos productores de betalactamasa, no resistentes a meticilina. No son activas frente a *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* y *Serratia*, porque las betalactamasas producidas por ellos no son inhibidas.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LAS PENICILINAS.

Los más importantes son la reacciones de hipersensibilidad (4%), con anafilaxia, nefritis tubulointersticial (**meticilina**), anemia hemolítica Coombs positiva, reacciones cutáneas (necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson), leucopenia, fiebre y enfermedad del suero, hepatitis (**cloxacilina**). Existen reacciones cruzadas con los otros betalactámicos en un 2% (no con **aztreonam**).

La **ampicilina** y la **amoxicilina** pueden provocar un exantema cutáneo (>50%) en pacientes con mononucleosis infecciosa o leucemia linfocítica.

Tabla 12. Betalactámicos.

Tabla 12. Betalactámicos.			
CLASE		PARENTERAL	ORAL
PENICILINAS Espectro reducido	Sensibles a betalactamasa	Bencilpenicilina o penicilina G (penicilina G procaína, penicilina G benzatina)	Fenoximetilpenicilina (penicilina V)
	Resistentes a betalactamasa (antiestafilocócicas)	Nafcilina, oxacilina, cloxacilina	Cloxacilina
PENICILINAS Espectro amplio	Aminopenicilinas (activas frente a organismos entéricos)	Ampicilina	Amoxicilina, ampicilina, bacampicilina
	Activas frente a microorganismos entéricos y antipseudomona:		
	- 3ª generación	Carbenicilina, ticarcilina	
	- 4ª generación	Mezlocilina, azlocilina, piperacilina	
	Combinadas con inhibidores de betalactamasas	Ampicilina-sulbactam, ticarcilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam, amoxicilina-clavulánico	Amoxicilina-clavulánico
CEFALOSPORINAS	1ª generación (gram+ y <i>E. Coli</i>)	Cefazolina	Cefalexina
	2ª generación (espectro ampliado a gram-):		
	- Activas frente a <i>Haemophilus</i>	Cefonicid, cefuroxima	Cefaclor, cefixima, cefuroxima
	- Activas frente a <i>Bacteroides</i>	Cefoxitina, cefotetan (únicas cefalosporinas activas frente a anaerobios)	
	3ª generación: Espectro ampliado Antipseudomona	Cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima	Cefixima
	4ª generación	Cefepima	
CARBAPENEMS		Imipenem-cilastatina, meropenem	
MONO-BACTÁMICOS		Aztreonam	

Entre otras reacciones figuran efectos gastrointestinales, que van desde una diarrea leve a colitis pseudomembranosa. La adición de **ácido clavulánico** aumenta más la frecuencia de diarrea.

Otros efectos son: convulsiones (con altas dosis de **penicilina G o imipenem**), insuficiencia cardíaca con las carboxipenicilinas y alteración de la agregación plaquetaria con hemorragias por dosis elevadas de estas últimas.

En caso de insuficiencia renal es necesario disminuir la dosis de la mayoría, ya que se eliminan por secreción tubular (el 90%) y por filtración (el 10%). El **probencid** interfiere en la secreción tubular y prolonga la vida media.

2. Cefalosporinas.

a. **De primera generación (cefazolina, cefalexina)**. Son activas frente a cocos Gram positivos (estreptococos y estafilococos productores de penicilasa, sensibles a meticilina), algunos gramnegativos como *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. mirabilis*. Su actividad frente a *H. influenzae* es escasa.

b. **De segunda generación**. La mayor parte se administran por vía parenteral (**cefonicid, cefamandol, cefoxitina...**) aunque también existen los administrados vía oral (**cefaclor, loracarbef...**). La **cefuroxima** se puede administrar tanto por vía oral como por vía parenteral, siendo la primera la más utilizada en nuestro medio. Las cefalosporinas de segunda generación amplían el espectro de acción frente a gramnegativos, pero de forma variable. Así, la mayoría de los que se administran por vía parenteral (**cefonicid, cefamandol**) y los administrados por vía oral (**cefuroxima**) son activos frente a *Haemophilus*, gonococo y cepas de *Enterobacter* y *Proteus*, conservando la actividad frente a los cocos grampositivos, pero no cubren el *Bacteroides*. Sin embargo, la **cefoxitina** y el **cefotetan**, cubren muy bien el *Bacteroides fragilis* (siendo las únicas cefalosporinas activas frente a anaerobios), pero no cubren el *Haemophilus*, además de perder la actividad frente a los cocos grampositivos.

Ninguna cefalosporina de segunda generación es activa frente a *Pseudomonas*. Solamente la **cefuroxima** alcanza niveles adecuados en LCR, y por lo tanto es la única que se puede administrar en meningitis.

Algunos autores clasifican la **cefixima**, que se administra por vía oral, como de tercera generación por poseer un espectro ligeramente más amplio que las de segunda, mientras que otros lo mantienen como de segunda.

c. **De tercera generación**. Todas se administran por vía parenteral, excepto la cefixima, considerada en este grupo.

c.1. **De espectro ampliado (ceftriaxona, cefotaxima)**. Amplio espectro frente a gramnegativos entéricos. **Ambos antibióticos**, por su excelente actividad frente a gramnegativos, su actividad frente a *Haemophilus*, *S. pneumoniae* y *Neisseria*, su elevada vida media y los altos niveles que alcanza en sangre y LCR, son el tratamiento empírico de elección para meningitis bacteriana (excepto la causada por *Listeria*), las infecciones gonocócicas, la salmonelosis, la fiebre tifoidea y las neumonías intrahospitalarias no provocadas por *Pseudomonas*.

No tienen actividad frente a *B. fragilis*, *S. aureus* meticilín resistente, *Acinetobacter*, *Enterococcus* o *Xanthomonas*.

Frente a los grampositivos su actividad es variable (menos activas que las de primera generación), siendo muy buena la **cefotaxima** y **ceftriaxona** y mala la **ceftazidima**.

c.2. **De amplio espectro y actividad antipseudomonas (ceftazidima)**. Es el antibiótico con mayor actividad antipseudomonas. También es útil para otros gérmenes multirresistentes (*Acinetobacter*).

d. **De cuarta generación (cefepima)**. Poseen mayor actividad frente a cocos grampositivos que las de primera generación, y mayor actividad frente a enterobacterias y *Pseudomonas* que las de tercera generación. Están indicadas en monoterapia en la neumonía intrahospitalaria grave y neutropenias febriles. No se deben administrar cefalosporinas en infecciones por bacterias con betalactamasas de espectro ampliado (BLEAs).

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LAS CEFALOSPORINAS.

Lo más frecuente son las reacciones de hipersensibilidad (5%) y reacciones cruzadas con las penicilinas (5-15%).

Nefrotóxico con las de primera generación, sobre todo asociadas a **aminoglucósidos** (nefrotóxicidad sinérgica).

Hematológicos: anemia inmunohemolítica, hemorragias por alteración en la formación de factores de coagulación del complejo protrombina (con **moxalactam, cefoperazona y cefamandol**) y disfunción plaquetaria (**moxalactam**). Efecto antabús o disulfiram con la ingesta de alcohol con estas mismas cefalosporinas.

Síndrome de la bilis espesa (colecistitis, colelitiasis) con **ceftriaxona** que se concentra en la bilis.

3. **Carbapenem (imipenem, meropenem, ertapenem)**. Son los antibióticos de más amplio espectro y más potentes. El **imipenem** se comercializa combinado con un inhibidor de la dipeptidasa renal, la **cilastatina**, que permite al fármaco eludir la inactivación renal y alcanzar niveles más altos en la orina. El **meropenem** no precisa cilastatina. Su espectro de acción antimicrobiana es casi superponible, aunque el **imipenem** es algo más activo frente a cocos grampositivos, mientras que el **meropenem** lo es frente a bacilos gramnegativos (posee mayor actividad contra *H. influenzae*, enterobacteriáceas y *Pseudomonas*).

Poseen excelente actividad in vitro contra todos los patógenos bacterianos (incluidos anaerobios), a excepción de *Xanthomonas*, *Enterococcus faecium* y estafilococos resistentes a la meticilina. Un 20% de las poblaciones nosocomiales de *P. aeruginosa* son resistentes al **imipenem**.

El **meropenem** es el antibiótico de elección en las complicaciones infecciosas intraabdominales de la pancreatitis.

Se reservan como tratamiento empírico en infecciones nosocomiales graves provocadas por organismos multirresistentes.

El efecto secundario más importante del **imipenem** son las convulsiones (menos del 3%).

El **Ertapenem** tiene un espectro de acción menor que los anteriores, por lo que no aporta nada en infecciones intrahospitalarias. Se puede administrar una sola vez al día en infecciones adquiridas en la comunidad.

4. **Monobactam (aztreonam)**. Carece de actividad frente a grampositivos y anaerobios, pero es muy activo frente a gramnegativos (enterobacteriáceas, *Neisseria*, *H. influenzae*, *Pseudomonas*). Puede utilizarse en enfermos alérgicos a **penicilina**, porque es el único betalactámico que no tiene reactividad cruzada.

3.3. Glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina).

MECANISMO DE ACCIÓN.

Interfiere en la adición de nuevas subunidades en la pared celular. Son bactericidas.

Se utilizan por vía parenteral, intravenosa la **vancomicina** e intramuscular e intravenosa la **teicoplanina**.

La **teicoplanina** tiene una vida media mucho más larga y se puede administrar por vía intramuscular, siendo su principal utilidad las infecciones crónicas por estafilococos meticilín resistentes (por ejemplo osteomielitis crónicas) y en caso de reacciones alérgicas o neutropenia por **vancomicina**.

MECANISMO DE RESISTENCIA.

Está mediada por enzimas que reemplazan el aminoácido terminal del péptido original del peptidoglucano (donde se une el glucopéptido) por una molécula diferente.

INDICACIONES.

El espectro se limita a los cocos grampositivos (**MIR 96-97, 124**), principalmente enterococos, estreptococos y estafilococos. *Listeria monocytogenes* suele ser susceptible, así como *Actinomyces* y *Clostridium*. Es el fármaco de elección en infecciones por estafilococos meticilín resistentes (**MIR 01-02, 231; MIR 96-97, 12**), neumococos resistentes o *Corynebacterium jeikeium* y en infecciones graves en pacientes alérgicos a la penicilina. Por vía oral sólo es útil en el tratamiento de colitis pseudomembranosa (**MIR 98-99, 140; MIR 94-95, 111**). En los hospitales se están encontrando con frecuencia creciente poblaciones de *E. faecium* resistentes.

Tiene sinergia bactericida con los **aminoglucósidos** y la **rifamicina**.

REACCIONES ADVERSAS.

La reacción adversa más frecuente es el "hombre rojo" (**MIR 96-97F, 108**) (eritrodermia de cara y tercio superior del tronco) que aparece

en relación con la dosis y rapidez de infusión y es el resultado de liberación de histamina (no ocurre con **teicoplanina**). Otros efectos son la ototoxicidad y la nefrotoxicidad, que se potencia con el uso concomitante de **aminoglucósidos**.

3.4. Aminoglucósidos (gentamicina, amikacina, estreptomina, neomicina, tobramicina) (MIR 05-06, 2425; MIR 99-00F, 228).

MECANISMO DE ACCIÓN.

Inhiben la síntesis proteica, uniéndose de forma irreversible a la subunidad 30 S del ribosoma. Son bactericidas.

MECANISMO DE RESISTENCIA.

A través de enzimas modificadoras (codificadas por plásmidos) de los **aminoglucósidos** que los inactivan.

INDICACIONES.

El espectro se limita a bacterias gramnegativas aerobias facultativas y a estafilococos. *Carecen de actividad frente a anaerobios*. Son de elección ante cualquier presunta infección bacteriémica por gramnegativos, principalmente en neutropénicos. Asociados a penicilina poseen sinergia bactericida en el tratamiento de endocarditis estafilocócica, enterocócica o por *Streptococcus viridans* y habitualmente se combinan con un betalactámico en el tratamiento de la bacteriemia por gramnegativos. Son también de elección en el tratamiento de infecciones graves de vías urinarias altas.

Alcanzan buenos niveles en todos los tejidos, excepto en LCR y próstata.

Entre los fármacos disponibles se prefiere la **gentamicina** por su bajo coste; sin embargo, la **tobramicina** posee una actividad ligeramente superior contra la *P. aeruginosa*. La **amikacina** es el que menos se inactiva (MIR 00-01, 222) y el de mayor actividad antipseudomonas, por lo que se debe reservar para infecciones que puedan estar causadas por gérmenes multiresistentes (MIR 99-00, 112). La **estreptomina** es el fármaco de elección en el tratamiento de la tularemia, la peste, el muermo y la brucelosis, y es de segunda línea en el tratamiento de la tuberculosis.

REACCIONES ADVERSAS.

- Nefrotoxicidad (5-10%) (MIR 97-98F, 251): lesión del túbulo proximal y fracaso renal poliúrico habitualmente reversible. Hay muchos cofactores que influyen en la nefrotoxicidad: edades extremas, estado de hidratación y uso concomitante de otros fármacos (cefalosporinas de primera generación, AINE, furosemida). Por lo tanto, hay que corregir la dosis en función de la insuficiencia renal.
- Ototoxicidad (1%): puede ser auditiva o vestibular y es irreversible (MIR 95-96F, 171).
- Bloqueo neuromuscular: tanto pre como postsináptico.

3.5. Macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina, roxitromicina, josamicina).

MECANISMO DE ACCIÓN.

Inhiben la síntesis proteica, uniéndose a la subunidad 50 S del ribosoma. Son bacteriostáticos (MIR 96-97, 17).

MECANISMO DE RESISTENCIA.

- 1) Producción de una enzima que metila el ARN ribosómico, interfiriendo en la unión del antibiótico a su diana.
- 2) Interacción farmacológica.
- 3) Disminución de la acumulación intracelular del fármaco.

INDICACIONES.

Espectro: cocos y bacilos grampositivos, bacilos gramnegativos no entéricos (*Haemophilus*, *Campylobacter*, *Legionella*), gérmenes de crecimiento intracelular (*Mycoplasma* y *Chlamydia*), micobacterias (**azitromicina**, **claritromicina**), protozoos (*Toxoplasma*, *Pneumocystis*: **azitromicina**).

Constituyen el tratamiento de elección en neumonías atípicas, infecciones por *Legionella* (MIR 98-99, 109; MIR 97-98F, 154; MIR 95-96F, 174), *Campylobacter*, *Mycoplasma*, *Bartonella henselae* (angiomatosis bacilar), *Ureaplasma*, eritrasma y *Rhodococcus*. Son útiles en el tratamiento de la neumonía neumocócica y la faringitis, así como

infecciones de la piel y partes blandas causadas por estreptococo del grupo A en alérgicos a **penicilina**.

La **azitromicina** es más activa frente a *Chlamydia* y *Haemophilus*.

La **claritromicina** es el antibiótico más activo frente a *Helicobacter pylori*.

Se absorben bien por vía oral. Se eliminan por vía biliar (es preciso disminuir la dosis en caso de insuficiencia hepática). La **eritromicina** bloquea el sistema del citocromo P450 aumentando los niveles de **teofilina**, **digoxina**, **carbameceptina**, **estatinas** y **antihistamínicos**, favoreciendo la toxicidad. La **azitromicina** se acumula intracelularmente, lo que permite la administración de dosis únicas. No pasan la barrera hematoencefálica y son seguras en niños y embarazadas.

REACCIONES ADVERSAS.

Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales, dosis dependiente (50%). La **claritromicina** y la **azitromicina** tienen mejor tolerancia que la **eritromicina**. Con la administración intravenosa de **eritromicina** se producen flebitis.

Entre las reacciones menos frecuentes figuran la hepatotoxicidad (hepatitis colestásica) y la ototoxicidad en ancianos.

3.6. Lincosaminas (clindamicina).

MECANISMO DE ACCIÓN.

Inhiben la síntesis proteica, uniéndose a la subunidad 50 S del ribosoma. Es bacteriostático en la mayor parte de los casos, pero bactericida en algunos (estafilococos y algunos bacteroides).

MECANISMO DE RESISTENCIA.

Producción de una enzima que metila el ARN ribosómico.

INDICACIONES.

Se puede administrar tanto por vía venosa como intramuscular. Activo frente a gran número de grampositivos (estreptococo, neumococo y estafilococo). Amplio espectro de actividad contra anaerobios estrictos grampositivos y gramnegativos (incluido *Bacteroides fragilis*). Ciertas cepas de *Toxoplasma gondii* y *P. falciparum* son sensibles. No posee actividad frente a bacilos entéricos gramnegativos facultativos. Es un agente alternativo muy útil en infecciones por anaerobios, en infecciones por grampositivos en alérgicos a la penicilina, en la toxoplasmosis cerebral y en infecciones por *P. carinii*.

REACCIONES ADVERSAS.

El efecto adverso más frecuente son las molestias digestivas: desde diarrea (20%), hasta el desarrollo de colitis pseudomembranosa (MIR 98-99, 140) (alrededor del 4%). Son raras las reacciones alérgicas, la hepatotoxicidad y la neutropenia.

3.7. Cloranfenicol y tianfenicol.

MECANISMO DE ACCIÓN.

Inhiben la síntesis proteica, uniéndose de forma reversible a la subunidad 50 S del ribosoma. Es bacteriostático.

Es muy lipofílico y pasa muy bien la barrera hematoencefálica. Tiene metabolismo hepático.

MECANISMO DE RESISTENCIA.

Inactivación del fármaco por acetiltransferasa de cloranfenicol.

INDICACIONES.

Poseen un espectro muy amplio frente a grampositivos y gramnegativos, aerobios y anaerobios y todo tipo de gérmenes intracelulares. Es poco activo frente a estafilococo y enterococo, y nada frente a *Pseudomonas*. Está indicado en la fiebre tifoidea y la peste, y es eficaz en el tratamiento de la brucelosis y de la meningitis neumocócica y meningocócica en alérgicos a **penicilina**, entre otros. No es de elección en ninguna infección hoy día.

REACCIONES ADVERSAS.

Causa dos tipos de supresión de la médula ósea:

1. Supresión de todos los elementos formes, dosis dependiente, reversible.

2. Anemia aplásica, idiosincrásica e irreversible (1/25-40.000).

En prematuros y lactantes puede causar un "síndrome gris" relacionado con la dosis, debido a la incapacidad para metabolizar el fármaco (por inmadurez hepática y renal del recién nacido), caracterizado por cianosis, "coloración gris", distress respiratorio, hipotensión y muerte.

Puede causar hemólisis en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Se ha descrito también el desarrollo de neuritis óptica.

El **tianfenicol** no produce anemia aplásica y tiene menor toxicidad en general.

Están contraindicados en embarazo, lactancia, insuficiencia hepática y alteraciones hematológicas.

3.8. Tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina y minociclina).

MECANISMO DE ACCIÓN.

Inhiben la síntesis proteica, uniéndose de forma reversible a la subunidad 30 S del ribosoma. Son bacteriostáticos.

MECANISMO DE RESISTENCIA.

Disminución de la acumulación intracelular del fármaco, debido a una bomba de evacuación activa, codificada por plásmidos.

INDICACIONES.

Amplio espectro frente a grampositivos y gramnegativos. Son el tratamiento de elección en el granuloma inguinal, la brucelosis (asociado a **estreptomycin** o **rifampicina**), la tularemia, el cólera, infecciones por espiroquetas (enfermedad de Lyme), rickettsiosis (fiebre Q), la peste, infecciones por chlamydia e infección granulomatosa cutánea por *Mycobacterium marinum*. En pacientes alérgicos a **penicilina** se pueden utilizar en el tratamiento de la leptospirosis, la sífilis (primaria y secundaria, no en la terciaria), la actinomycosis e infecciones cutáneas y de partes blandas por cocos grampositivos. Son útiles en enfermedades de transmisión sexual (uretritis no gonocócica) y en el acné.

REACCIONES ADVERSAS.

Están contraindicados en insuficiencia renal avanzada, excepto la **doxiciclina**.

Las reacciones adversas más frecuentes son los efectos gastrointestinales. Se altera su absorción al tomarlo con la comidas y con determinados fármacos (hierro y antiácidos). Pueden provocar reacciones cutáneas fototóxicas. Están contraindicadas en los niños porque provocan manchas permanentes en los dientes. Son teratogénicas. Se han descrito casos de hepatotoxicidad grave, principalmente en embarazadas. La **minociclina** puede provocar vértigo en aproximadamente un 70% de las mujeres que reciben el fármaco y en un número menor en varones (es la única que atraviesa la barrera hematoencefálica). Pueden provocar hipertensión intracraneal benigna.

3.9. Sulfamidas (sulfisoxazol, sulfadiazina, sulfametoxazol) y trimetoprim.

MECANISMO DE ACCIÓN.

Las sulfamidas inhiben competitivamente a las enzimas implicadas en dos etapas de la biosíntesis del ácido fólico (*inhiben el metabolismo bacteriano*). Pueden ser *bacteriostáticos* o *bactericidas* (en combinación).

El **trimetoprim** es un inhibidor competitivo de la dihidrofolato reductasa. El **cotrimoxazol** es **trimetoprim** más **sulfametoxazol**, bactericida.

MECANISMO DE RESISTENCIA.

Producción de dianas no reconocidas por los fármacos para eludir el bloqueo metabólico.

INDICACIONES.

En combinación, pueden ser bactericidas contra bacterias gramnegativas anaerobias facultativas y estafilococos. Poseen actividad discreta frente a algunos estreptococos y carecen de actividad frente a anaerobios. Las **sulfamidas** aisladas rara vez se utilizan en el tratamiento de infecciones bacterianas, aunque figuran como fármaco de elección en el tratamiento de la lepra (**dapsona**), *nocardia*, toxoplasmosis (**sulfadiazina**, en este caso combinada con **pirimetamina**).

El **trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol)**, de amplio espectro, está indicado en infecciones urinarias no complicadas, causadas por enterococos, y en el tratamiento de otitis media; es el tratamiento de primera elección en la infección por *Pneumocystis carinii*; puede utilizarse en infecciones de vías aéreas superiores en las que se sospecha infección por *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, infecciones gonocócicas y meningocócicas, chancro blando; infecciones por *Aeromonas*, *Xanthomonas*, *Pseudomonas cepacia*, *Acinetobacter*, *Shigella* y *Yersinia enterocolitica*. Tiene una actividad muy buena frente a *S. aureus*. No sirven para *Pseudomonas aeruginosa*, enterococo, ni *Bacteroides*.

REACCIONES ADVERSAS.

- Reacciones alérgicas: desde exantemas hasta síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, también reacciones de fotosensibilidad.
- Hiperpotasemia: en dosis altas, el **trimetoprim** inhibe la secreción renal de potasio.
- Complicaciones hematológicas: agranulocitosis (sobre todo en paciente VIH, 10-50%), anemia hemolítica (principalmente si existe un déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), anemia megaloblástica y trombocitopenia.
- Insuficiencia renal: precipitación de cristales en el túbulo, principalmente con las **sulfamidas** de acción prolongada (**sulfadiazina**).
- Ictericia y kernicterus en neonatos, por desplazamiento de la bilirrubina en los sitios de unión de las proteínas.
- Otros: fiebre, hepatotoxicidad, lupus eritematoso sistémico, depresión y alucinaciones.

Están contraindicadas en recién nacidos y en el último mes de embarazo.

3.10. Quinolonas (ácido nalidíxico, ácido pipemídico, norfloxacin, ciprofloxacino, ofloxacin, moxifloxacino, levofloxacino).

CLASIFICACIÓN.

Primera generación: **ácido nalidíxico, ácido pipemídico**.

Segunda generación: **norfloxacin, ciprofloxacino, ofloxacin**.

Tercera generación: **levofloxacino**.

Cuarta Generación: **moxifloxacino, clinafloxacino**.

MECANISMO DE ACCIÓN.

Inhibición de la actividad de una de las subunidades (subunidad A) de la girasa de ADN. Bactericidas.

El **ácido nalidíxico** y el **ácido pipemídico** son quinolonas de primera generación, sólo útiles en infecciones urinarias. Las fluoroquinolonas derivan de ellas y se pueden utilizar en todo tipo de infecciones, salvo el norfloxacin que sólo se usa en infecciones urinarias, intestinales y biliares, pero no en otras (**MIR 97-98, 240**).

MECANISMO DE RESISTENCIA.

1. Mutaciones en la girasa de ADN diana.
2. Disminución de la acumulación intracelular del fármaco.

INDICACIONES.

Son antibióticos de muy amplio espectro. Tienen excelente actividad contra la mayoría de los gramnegativos. La ciprofloxacina es el único antibiótico útil por vía oral frente a la *Pseudomonas*. Son muy activos frente a gérmenes intracelulares como *Rickettsia*, *Chlamydia*, *mycoplasma* o *Legionella*, y frente a muchas micobacterias.

Las quinolonas de tercera generación (levofloxacino) y las de cuarta (moxifloxacino y clinafloxacino) son muy activas frente a gérmenes grampositivos, incluidas cepas resistentes de neumococos y estafilococos. Las de cuarta generación son las únicas activas frente a los anaerobios (**MIR 98-99E, 121**).

Figuran entre los fármacos de elección para el tratamiento de las infecciones urinarias complicadas, orquiepididimitis, prostatitis, gastroenteritis bacteriana, la fiebre entérica, osteomielitis, otitis externa crónica. Son el tratamiento de elección la fiebre tifoidea.

Todas las quinolonas tienen efecto postantibiótico durante 1-6 horas.

REACCIONES ADVERSAS.

Las reacciones más frecuentes son molestias gastrointestinales y efectos sobre el sistema nervioso central como insomnio e inestabilidad. Pueden existir reacciones de fotosensibilidad (**lomefloxacino**).

Están contraindicados en menores de 18 años y en embarazadas, porque lesionan los cartílagos de las articulaciones en desarrollo. Producen tendinitis y roturas tendinosas.

INTERACCIONES.

Los **antiácidos** de aluminio, magnesio y calcio y las sales de hierro impiden su absorción.

La administración de **ddI** (didanosina) conjuntamente también impide su absorción.

Los AINE favorecen la aparición de convulsiones, también el **foscarnet**.

3.11. Rifampicinas.

RIFAMPICINA.

MECANISMO DE ACCIÓN.

Inhibe la polimerasa de ARN dependiente de ADN. Es un antibiótico bactericida.

MECANISMO DE RESISTENCIA.

Mutaciones de la polimerasa de ARN. Es un antibiótico que induce resistencia rápidamente por este mecanismo.

INDICACIONES.

Posee un amplio espectro: cocos grampositivos (siendo muy activa frente a estafilococos), cocos gramnegativos (meningococo y gonococo), bacilos gramnegativos no entéricos. Es muy activo frente a *Legionella*, *Clostridium difficile*, micobacterias (menos de 4% de resistencia primaria a *Mycobacterium tuberculosis*), *Chlamydia*, *Rickettsia*, *Rhodococcus*.

Se utiliza **combinada con otros fármacos** para el tratamiento de infecciones graves por estafilococos resistentes a meticilina, tratamiento de la neumonía por *Legionella*, tratamiento de la tuberculosis y otras micobacteriosis, tratamiento de la brucelosis, tratamiento de osteomielitis, quimioprofilaxis en personas con riesgo de meningitis meningocócica.

REACCIONES ADVERSAS.

Hepatotoxicidad: hepatitis en 1%, en combinación con isoniacida (3-6%).

Reacciones de base inmune (20%): síntomas gripales, fiebre, hemólisis, trombopenia, shock, insuficiencia renal (nefritis intersticial inmune y glomerulonefritis), con la administración crónica de **rifampicina**.

Otros: molestias gastrointestinales y exantemas cutáneos, tinte de color naranja las secreciones corporales.

INTERACCIONES.

Es un inductor enzimático del sistema del citocromo P450 y disminuye los niveles de fármacos. (MIR 98-99F, 243).

OTRAS RIFAMPICINAS.

Rifapentine: es más activa que **rifampicina** frente a *M. tuberculosis*, *M. leprae* y *M. avium*. La gran ventaja es que tiene una vida media más larga.

Rifabutina: muy activa frente a *M. avium*. Se utiliza en la profilaxis primaria de la infección por *M. avium*. Entre los efectos secundarios destaca: artrosis (9 de cada 10 pacientes con SIDA) y uveítis. El **fluconazol** y la **claritromicina** aumentan su toxicidad. Aunque interfiere con el AZT, interacciona menos que la **rifampicina** con inhibidores de la proteasa.

3.12. Metronidazol.

MECANISMO DE ACCIÓN.

Genera intracelularmente productos metabólicos intermedios reactivos (grupo nitro), que dañan el ADN. Es bactericida.

INDICACIONES.

Su espectro se limita a bacterias y protozoos *anaerobios* o microaerófilos (*Clostridium*, incluyendo *C. difficile*, *Bacteroides*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*). Es uno de los fármacos de elección en el tratamiento de abscesos en los que se sospecha la existencia de gérmenes anaerobios (abscesos pulmonares, cerebrales, intraabdominales). Si además existe sospecha de patógenos

facultativos o aerobios, se debe utilizar con otros antimicrobianos. Es también uno de los fármacos de elección para el tratamiento de la vaginosis bacteriana y la colitis pseudomembranosa. Está indicado en acné rosácea.

Atraviesa muy bien la barrera hematoencefálica.

REACCIONES ADVERSAS.

Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales. Se han descrito casos de glositis y estomatitis. Puede aparecer neuropatía periférica y, en casos de insuficiencia hepática, convulsiones y encefalopatía. Está contraindicado en el primer trimestre del embarazo, lactancia e insuficiencia hepatocelular grave. Con la ingestión de alcohol provoca efecto antabús. Junto con la **cloroquina** produce distonías agudas.

3.13. Antibióticos locales (bacitracina, ácido fusídico, mupirocina).

BACITRACINA.

MECANISMO DE ACCIÓN.

Es un antibiótico bactericida que actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana.

INDICACIONES.

Espectro: es activa frente a cocos grampositivos y gramnegativos. Tiene actividad buena frente a estreptococos, estafilococos y variable frente a gonococo, meningococo y *H. influenzae*.

Su uso queda limitado a la vía tópica, debido a su elevada toxicidad por vía sistémica. No se absorbe por vía oral.

Para su aplicación local suele asociarse a **polimixina**, **neomicina** o ambas. Es útil en infecciones dermatológicas abiertas (quemaduras, eccemas infectados y úlceras dérmicas) y en procesos oftalmológicos (conjuntivitis supurativa y úlceras infectadas de córnea).

EFFECTOS ADVERSOS.

Si se administra por vía sistémica puede causar insuficiencia renal aguda, debido a necrosis tubular aguda.

Son raras las reacciones de hipersensibilidad en su uso tópico.

ÁCIDO FUSÍDICO.

MECANISMO DE ACCIÓN.

Inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana. Antibiótico bacteriostático o bactericida, dependiendo de la concentración alcanzada y del germen en cuestión.

INDICACIONES.

Espectro: activo frente a bacterias grampositivas, principalmente estafilococos (incluidos resistentes a meticilina) y a las productoras de betalactamasa. Son sensibles *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani* y *Clostridium perfringens*. De entre los cocos gramnegativos, son sensibles el gonococo y el meningococo.

Su utilidad ha quedado restringida a la vía tópica (incluida la oftálmica), para el tratamiento de infecciones por estafilococos y otros microorganismos grampositivos. Junto con la **mupirocina**, constituyen el tratamiento de elección para impedir la diseminación nasal de estafilococos, principalmente meticilin-resistentes, eliminando el estado de portador.

MUPIROCINA.

MECANISMO DE ACCIÓN.

Es un antibiótico bacteriostático que inhibe la síntesis proteica.

INDICACIONES.

Espectro: presenta actividad contra la mayoría de los cocos grampositivos aerobios. Es activa frente a estafilococos meticilinresistentes.

Se metaboliza en la piel produciéndose un metabolito inactivo (ácido mónico), que se elimina con la descamación de la piel.

Su uso queda limitado a la vía tópica. Se emplea en el tratamiento de infecciones dermatológicas producidas por gérmenes grampositivos, incluyendo los estafilococos resistentes a meticilina. Es útil en el tratamiento del impétigo producido por *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes* y estreptococos betahemolíticos. Al igual que el **ácido fusídico**, sirve para erradicar el estafilococo en portadores nasales.

No se debe emplear por vía oftálmica.

REACCIONES ADVERSAS.

Es muy poco sensibilizante, aunque en algunos casos se han descrito reacciones locales del tipo: quemazón, picor, rash, eritema, inflamación, dermatitis de contacto...

3.14. Estreptograminas. Linezolid. Telitromicina.

Las estreptograminas y el linezolid son antibióticos bactericidas que tienen en común que su principal indicación son las cepas de estafilococos meticilin-resistentes y estreptococos del grupo D que se han hecho resistentes a la vancomicina. También son activas frente a los neumococos altamente resistentes a otros antibióticos. En cualquier caso, ambos tienen actividad frente a un gran espectro de cocos gram positivos.

La **quinupristina-dalfopristina** es la mezcla de una estreptogramina del grupo B y otra del grupo A, sinérgicas, inhibiendo la subunidad 50 del ribosoma. Su principal utilidad son los enterococos faecium resistentes a vancomicina; sin embargo no sirve frente al enterococo faecalis. Las artralgias y mialgias son su principal efecto secundario.

El **linezolid** es una oxazolidinona que interfiere con la formación del complejo de iniciación de la síntesis de proteínas en el ribosoma. Es activa frente al enterococo faecalis, pero no frente al E. faecium.

La **telitromicina** pertenece a una nueva clase de antibióticos denominados estólidos, emparentados estructuralmente con los macrólidos. Inhibe la síntesis de proteínas, uniéndose al ribosoma 50S y, además, interfiere la transcripción del ribosoma 23S del RNA. Tiene un espectro de acción más amplio y con mayor actividad que los macrólidos, incluidos neumococos resistentes a éstos.

3.15. Antimicobacterianos (tuberculosis y otras mycobacterias).

Hay una gran variedad de fármacos con actividad frente a las micobacterias, pertenecientes a diversas familias: quinolonas (levofloxacino y ciprofloxacino, ofloxacino), macrólidos (claritromicina), aminoglucosidos (**estreptomina**, amikacina, kanamicina), rifamicinas (**rifampicina**, rifabutina, rifapentine).

Además existe todo un rosario de antibióticos que solo se utilizan para el tratamiento de las micobacterias, de entre los cuales destacan:

- **Isoniacida:** Es un medicamento que únicamente se utiliza para la tuberculosis. Es de primera línea, bactericida. Se puede utilizar en el embarazo y la lactancia para la quimioprofilaxis de contactos. Sus principales efectos secundarios son: hepatotoxicidad y neuropatía periférica.
- **Piracinamida:** Forma parte del tratamiento de primera elección, en pautas cortas, de las tuberculosis, en el cual se administra durante los dos primeros meses. Es bactericida potente, sobre todo intracelular y en pH ácido (dentro del caseum). Pasa la barrera hematoencefálica y su principal toxicidad es hepática. No se debe dar en el embarazo.
- **Etambutol:** Es bacteriostático, tanto para el Mycobacterium tuberculosis como para otras micobacterias. Interfiere la síntesis de ácidos nucleicos. No es hepatotóxico. Se puede administrar en embarazo y lactancia. Su efecto secundario más importante es la neuritis retrobulbar del nervio óptico.
- **Dapsona:** Es una sulfona que interfiere la síntesis de folatos. Es el fármaco de elección en el tratamiento de la lepra. Puede provocar hemólisis en los que tienen déficit de G6PD.
- **Cicloserina, clofazimina, etionamida, PAS,** entre otros, son tuberculostáticos de segunda línea.

3.16. Antifúngicos.

La mayoría de las micosis en el huésped inmunocompetente son cutáneas o mucosas y su pronóstico es leve (micosis superficiales, dermatológicas, ginecológicas). En los últimos años han aumentado las infecciones por hongos oportunistas en pacientes con SIDA, granulocitopenia, tratamientos prolongados con antibióticos, sondas y catéteres en hospitalizados, quemados y politraumatizados o inmunodeprimidos en general; son micosis graves, invasivas o profundas.

En cuanto al mecanismo de acción, los antifúngicos pueden afectar al hongo en: 1. **Ácidos nucleicos**, inhibiendo la síntesis de

DNA o RNA (5-Fluorocitosina, griseofulvina). 2. **Membrana**, inhibiendo la síntesis de ergosterol (azoles o imidazoles), alterando la permeabilidad por rotura de la membrana (anfotericina B, nistatina) o ambos (terbinafina). 3. **Pared**, inhibiendo su síntesis (equinocandinas).

- **Griseofulvina y terbinafina.** Ambos son útiles exclusivamente en las dermatomicosis (tiñas), por vía oral.
- **Nistatina.** Fungicida poliélico, que únicamente se puede utilizar por vía tópica para el tratamiento de candidiasis superficiales (cutáneas o mucosas).
- **Anfotericina B.** Fungicida poliélico. El más eficaz de los antifúngicos, con un amplio espectro de acción. Es el de elección en las micosis graves. Se administra por vía intravenosa. Su toxicidad principal son: reacciones febriles agudas, hipopotasemia y nefrotoxicidad, con la acumulación de la dosis. Hay formulaciones lipídicas de la anfotericina B (liposomal, complejo lipídico y dispersión coloidal) que reducen la toxicidad tanto aguda como crónica.
- **Azoles: imidazoles y triazoles.** Son antifúngicos de amplio espectro de acción. La mayoría son de aplicación tópica, para micosis cutáneas o mucosas (clotrimazol). El **ketconazol** se puede usar de forma tópica y también oral; es un inhibidor del citocromo p450 y puede producir insuficiencia suprarrenal y disminución de la testosterona. El **fluconazol** es hidrofílico, se puede utilizar por vía oral e intravenosa, siendo de elección en el tratamiento de las infecciones sistémicas por *Candida albicans*. Atraviesa muy bien la barrera hematoencefálica, siendo de elección en el tratamiento de la meningitis por *Cryptococcus neoformans*. El **itraconazol**, es lipofílico, tiene actividad frente a *Aspergillus* y especies de *Candida* resistentes a fluconazol. El **voriconazol** es también activo por vía oral y parenteral con mayor eficacia que el fluconazol.
- **Caspofungina.** Es la única equinocandina en uso. Inhibe la síntesis de glucanos en la pared de los hongos. Indicada en el tratamiento de aspergilosis refractarias en pacientes neutropénicos y en candidiasis invasoras. Es activa frente al *Pneumocystis jirovecii*. No es activa para el *Cryptococcus* ni los hongos dimorfos.
- **5-Fluorocitosina.** Se utiliza, únicamente en combinación con anfotericina B, en el tratamiento de algunas candidiasis sistémicas o criptococosis meníngea.

3.17. Antivirales.

Los virus son parásitos celulares que utilizan el ácido nucleico de la célula para su replicación. Para ello necesitan infectar a la célula, lo cual llevan a cabo en tres fases: adsorción, penetración y liberación del ácido nucleico. Posteriormente tiene lugar la síntesis de los distintos componentes del virión: replicación del ácido nucleico del virus, transcripción en RNA mensajero y traducción en proteínas. Y finalmente liberación: maduración e integración, liberación del virión de la célula huésped.

En todas esas fases es donde pueden actuar los antivirales.

En la tabla 14, se relacionan los principales antivirales con su uso clínico.

Antiherpéticos.

- **Aciclovir.** Es un análogo de la guanidina que precisa para foforilarse, y por tanto para inhibir la DNA polimerasa, una enzima que sólo poseen los herpesvirus (timidina cinasa). Sus indicaciones son las infecciones por herpes simple y varicela zoster. Un fármaco bastante seguro que se puede dar en el embarazo. Su principal toxicidad, en dosis altas, es nefrotoxicidad y neurotoxicidad. El **valaciclovir** es un profármaco oral del aciclovir.
- **Penciclovir**, y su profármaco **famciclovir**, tienen las mismas indicaciones que el aciclovir, con mejor farmacocinética oral.
- **Ganciclovir.** Fármaco con indicación en las infecciones por citomegalovirus en pacientes con SIDA y en los receptores de trasplantes. Se administra por vía intravenosa (el **valganciclovir** se administra vía oral). Su principal toxicidad es la depresión de la médula ósea. El **cidofovir** se caracteriza por una vida media intracelular muy larga, lo que permite su administración una vez a la semana, en infecciones por citomegalovirus.
- **Foscarnet.** Es un pirofosfato que inhibe la DNA polimerasa viral del herpes y la transcriptasa inversa del VIH-1. Es eficaz en el

tratamiento de infecciones por citomegalovirus, herpes simple o varicela zoster, cuando son resistentes a ganciclovir y aciclovir respectivamente o hay mielosupresión previa. Es nefrotóxico y altera el metabolismo del calcio, el potasio y el magnesio, pudiendo producir déficit de estos iones.

Tabla 13. Antirretrovirales.

Zidovudina (AZT)	Mielotoxicidad (anemia macrocítica, neutropenia)
Didanosina (DDI)	Pancreatitis neuropatía periférica
Zalcitabina (DDC)	Neuropatía periférica, estomatitis
Estavudina (d4T)	Pancreatitis *, neuropatía periférica
Lamivudina (3TC) y Emtricitabina (FTC)	Minima toxicidad
Abacavir (ABC)	Reacción alérgica grave Síntomas respiratorios (tos, dolor faríngeo, disnea)
Tenofovir	Tubulopatía proximal
*: Todos ITIAN pueden producir acidosis láctica y esteatosis hepática, como expresión de toxicidad mitocondrial, sobre todo el d4T y DDI.	
Nevirapina	Exantema cutáneo (7%), hepatitis
Delavirdina	Exantema cutáneo, cefalea
Efavirenz	Síntomas del SNC (pesadilla, vértigo). Interferencia con metadona, teratogéno)
Saquinavir	Cefalea
Indinavir	Nefrolitiasis
Ritonavir+++	Parestesias periorales, hepatitis, alteración del gusto
Nelfinavir	Diarrea
Fosamprenavir +++	Exantema cutáneo
Lopinavir +++	Astenia
Atazanavir	Hiperbilirrubinemia
Tipranavir	El más potente de todos
Efurvitire (T-20)	
** Todos los IP pueden producir intolerancia gastrointestinal, hepatotoxicidad, hiperglucemia, alteraciones de los lípidos, lipodistrofia y sangrado en hemofílicos.	
+++ El ritonavir es un potente inhibidor del citocromo p450, y aumenta los niveles plasmáticos de otros IP. El amprenavir y el lopinavir solo se pueden utilizar junto con ritonavir.	

Otros antivirales.

- **Interferones.** El interferón es una sustancia producida por el organismo como un medio de defensa frente a las infecciones virales. Se distinguen tres clases de interferón: alfa, producido por los leucocitos; beta, producido por fibroblastos y células epiteliales; y gamma, producido por linfocitos T. El interferón alfa se ha mostrado eficaz frente a la hepatitis crónica por virus B y C. En este último caso, se administra asociado a ribavirina. Es típico, como efecto secundario, un síndrome gripal, siendo menos frecuentes las citopenias y alteraciones tiroideas. Los derivados

pegilados de interferón alfa se han mostrado más eficaces en el tratamiento de la hepatitis C.

- **Ribavirina.** Es un análogo de la purina similar a la guanosina. Está indicado en el tratamiento de la infección por Virus Sincitial Respiratorio, hepatitis C asociada a interferón alfa, fiebre de Lassa y fiebre hemorrágica por Hantavirus. Es teratogéno y puede producir anemias severas reversibles.

Tabla 14. Fármacos para el tratamiento de las infecciones virales (excepto VIH).

Citomegalovirus: • Retinitis, colitis, esofagitis.	• Ganciclovir/foscarnet/cidofovir.
Virus herpes simple: • Orolabial en inmunodeprimidos. • Herpes genital. • Enfermedades mucocutáneas en inmunodeprimidos. • Encefalitis. • Neonatal. • Queratoconjuntivitis resistente a aciclovir.	• Penciclovir. • Aciclovir/famciclovir/valaciclovir. • Aciclovir. • Aciclovir. • Aciclovir. • Foscarnet/trifluridina.
Virus varicela-zoster: • Varicela. • Herpes zoster. • Varicela zoster en inmunodeprimidos. • Resistencia a aciclovir.	• Aciclovir. • Valaciclovir/famciclovir/aciclovir. • Aciclovir. • Foscarnet.
• Influenza.	• Rimantadina/amantadina. (MIR 05-06, 221).
• Virus respiratorio sincital.	• Ribavirina.
• Virus de la hepatitis B y C.	• Interferón/ribavirina. • Adefovir.

3.18. Antiparasitarios.

Albendazol y Mebendazol. Bloquea la entrada de glucosa en muchos nematodos intestinales. Sus principales indicaciones son: Filarias, ascaris, hidatidosis, cisticercosis. No debe usarse en embarazo y lactancia.

Anfotericina B. Polieno que altera la membrana citoplasmática de hongos y protozoos. Leishmaniasis.

Glucantime (Antimoniato de meglumina). Es un antimonial pentavalente indicado en Leishmaniasis. Aunque poco frecuente, su efecto secundario principal son las arritmias por prolongación del intervalo QT.

Cloroquina. Fármaco de primera elección para el tratamiento y profilaxis del paludismo en plasmodium sensibles.

Esquizonticida. El plasmodium falciparum es resistente en algunas zonas. Puede producir cardiotoxicidad y retinopatía. Se puede dar en embarazadas.

Mefloquina. Esquizonticida hemática frente a todas las formas de plasmodium, en estadios asexuados. Tratamiento y profilaxis de malaria en zonas resistentes a cloroquina. Contraindicado en embarazadas. Puede producir brotes psicóticos.

Primaquina. Acción frente a las formas hepáticas de malaria, por plasmodium vivax y ovale (hipnozoitos). Puede producir anemia hemolítica, sobre todo con déficit de glucosa-6-PD.

Proguanil. Tratamiento de las formas intrahepáticas de plasmodium falciparum. Se utiliza junto con cloroquina para la profilaxis de plasmodium falciparum..

Quinina. Tratamiento de la malaria. Esquizonticida hemático. Tratamiento de malaria resistente por falciparum. Puede producir hipoglucemia, arritmias. Se puede dar en el embarazo. Puede producir cinchonismo (acúfenos, cefalea, visión borrosa..). Se le debe asociar Doxiciclina.

Doxiciclina. Es una tetraciclina. Antibiótico de amplio espectro que se utiliza junto con la quinina para la malaria por P. falciparum. Profilaxis en áreas multiresistentes.

Diethylcarbamacina. Tratamiento de elección de las filarias linfáticas (Wuchereria bancrofti, Loa-loa, Mansonella perstans).

Ivermectina. Tratamiento de elección de algunos nematodos

intestinales, como *Estrongyloides estercolaris*; titulares (larva migratoria cutánea); algunas filarias (*Onchocerca volvulus*).

Pamoato de pirantel. Tratamiento de ascariasis y oxiuros.

Paromomicina. Aminoglucósido indicado en el tratamiento de las giardiasis. Es de elección en el embarazo. Solo actúa a nivel intestinal.

Pentamidina. Tratamiento de las leishmaniasis, pneumocistitis y tripanosomiasis africana. No es de elección.

Pirimetamina + sulfadoxina (Fansidar). Esquizotónica frente al *Plasmodium falciparum*. También es activo frente a la toxoplasmosis.

Pirimetamina + Sulfadiazina: tratamiento de la toxoplasmosis cerebral.

Praziquantel. Tratamiento de trematodos y cestodos, como cisticercosis, *Paragonimus*, esquistosomiasis. No se puede dar en embarazo.

Metronidazol y Tinidazol. Tratamiento de bacterias anaerobias y protozoos como: *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas*. Contraindicado en el primer trimestre del embarazo

TEMA 4. QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA.

4.1. Introducción.

La destrucción celular por parte de los agentes quimioterápicos sigue una cinética de primer orden, es decir, destruye un porcentaje fijo de células, pero no todas. La mayor parte de los agentes antineoplásicos son más eficaces sobre la células que se están dividiendo que sobre las que están en reposo. Existe una relación inversa entre el número inicial de células (masa tumoral) y la curabilidad.

Fases del ciclo celular.

- Fase G1: período postmitótico en el que cada célula comienza su crecimiento. Tiene lugar la síntesis de ARN y proteínas. Esta fase está en equilibrio con la fase de reposo G0.
- Fase S: se sintetiza el ADN.
- Fase G2: período premitótico, en el que continúa la síntesis de ARN y proteínas.
- Fase M: fase de mitosis, al final de la cual tiene lugar la división celular.

La duración del ciclo celular varía de un tipo celular a otro, en un amplio rango de 16 a 260 horas.

Los fármacos quimioterápicos se pueden dividir según su actividad sobre la cinética celular en: *fase específicos* o *no específicos de fase (cicloespecíficos)*, destruyen las células que están dentro del ciclo celular o *cicloinespecíficos*, efectivos tanto para las células en división como para las células en reposo).

4.2. Agentes alquilantes.

Es el grupo de antineoplásicos más utilizados. Se unen de forma covalente al nitrógeno de la guanina del ADN, alterando la transcripción y la replicación del mismo. Por el mismo mecanismo son citotóxicos, carcinogénicos y mutagénicos. Afectan a células que están en ciclo celular en cualquier fase.

La alquilación del ADN es mutagénica y carcinogénica. A largo plazo puede producir azoospermia y amenorrea con atrofia ovárica en las mujeres. Inducen la aparición de leucemias mieloblásticas en el 2%, lo cual aumenta si se añade radioterapia al tratamiento. El principal efecto adverso es la mielosupresión, dosis dependiente. Son muy eméticos.

Se dividen en cinco familias:

1. Mostazas nitrogenadas: **ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, clorambucil y melfalán.**
2. Etilaminas: **tiotepa.**
3. Alquilsulfonatos: **busulfán.**
4. Nitrosureas: **carmustina, lomustina, estreptoizocina.**
5. Triazinas: **dacarbacina.**

a. Ciclofosfamida. Es un antineoplásico de muy amplio espectro. Indicado en: neoplasias hematológicas (tanto leucemias como linfomas), cáncer de mama, cáncer microcítico de pulmón, sarcomas, neuroblastoma y retinoblastoma. Además está indicado en el acondicionamiento de transportes

medulares. Como *agente inmunosupresor* es de elección en el lupus, vasculitis necrotizantes, rechazo de trasplantes, artritis reumatoide y citopenias inmunes.

Su efecto secundario más característico es la cistitis hemorrágica (5-10%), que se previene con hiperhidratación y la administración de **MESNA**; además de la mielosupresión, pigmentación cutánea y de uñas, alopecia y estomatitis, insuficiencia gonadal y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Se puede administrar por vía oral (biodisponibilidad de 90%) y por vía venosa.

- b. Ifosfamida.** Es un análogo del anterior utilizado en neoplasias testiculares (germinales), cáncer de mama y sarcomas de partes blandas. Es neurotóxico (de forma reversible) y más urotóxico (cistitis hemorrágica) que la **ciclofosfamida**.
- c. Mecloretamina (mostaza nitrogenada).** Está indicado en la enfermedad de Hodgkin (forma parte del MOPP), en la micosis fungoide (tópico) y como agente esclerosante intrapleural. Contraindicado en el embarazo. Es un fármaco que provoca la aparición de vesículas si se extravasa y es mielosupresor.
- d. Melfalán.** Indicado en el mieloma múltiple, melanoma, cáncer de ovario y mama y en el acondicionamiento de trasplantes de médula para neoplasias sólidas. Tiene toxicidad acumulada en las células pluripotenciales (stem) y es el que con mayor frecuencia produce leucemias secundarias y síndromes mielodisplásicos. En el cáncer de mama interacciona con el **tamoxifeno** (este le resta actividad).
- e. Clorambucil.** Biodisponibilidad oral del 100%. Se emplea en el tratamiento de síndromes linfoproliferativos como la leucemia linfática crónica o la macroglobulinemia de Waldenström. Puede producir: erupción cutánea, neumonitis intersticial, neuropatía periférica, además del resto de efectos secundarios de agentes alquilantes. Es hepatotóxico.
- f. Busulfán.** Su uso principal son los síndromes mieloproliferativos crónicos y acondicionamiento para el trasplante medular en leucemia y mieloma. En la toxicidad destaca: aplasia medular (por daño a la célula madre), fibrosis pulmonar progresiva, síndrome pseudoaddison, cataratas y convulsiones.
- g. Tiotepa.** Se utiliza en el cáncer superficial de vejiga en instilaciones vesicales y en derrames pericárdicos y pleurales malignos de forma local.
- h. Nitrosureas (carmustina, semustina y lomustina).** Son muy liposolubles y atraviesan muy bien la barrera hematoencefálica, por lo que son muy útiles en tumores cerebrales. Otras indicaciones: linfomas Hodgkin, no Hodgkin y melanomas. Toxicidad: hepatotoxicidad (20%), neuritis óptica y fallo renal progresivo. La **estreptoizocina** es una nitrosurea que se utiliza en tumores endocrinos (tumores de los islotes pancreáticos y carcinóide).

4.3. Compuestos de platino (cisplatino y carboplatino).

Son los únicos metales pesados que se utilizan como antitumorales. Se unen de forma covalente al ADN y a las proteínas nucleares. Sus indicaciones son: los cánceres testiculares, el cáncer de mama y linfomas (segunda línea) y el **carboplatino** también en el cáncer de ovario.

El **cisplatino** se acumula en las células tubulares renales produciendo un fracaso renal agudo. Para evitarlo se hidrata abundantemente al paciente y se le administra manitol para forzar diuresis (**MIR 94-95, 177**). También puede provocar insuficiencia renal crónica. Además produce sordera y neuropatía periférica. El **carboplatino** es menos nefrotóxico, pero es hepatotóxico. Ambos son mielosupresores. El **cisplatino** es el antineoplásico más emetógeno.

4.4. Antimetabolitos.

Son sustancias que, debido a su similitud con compuestos naturales, actúan como falsos sustratos interfiriendo en el metabolismo celular. Son activas durante el ciclo celular y en la fase S (síntesis de ADN).

1. Metotrexato.

Es un análogo del ácido fólico que inhibe la dihidrofolato reductasa.

Es un medicamento que se elimina sólo por vía renal y no se

elimina por diálisis, por lo que no se debe administrar si existe insuficiencia renal. Se acumula en el líquido pleural y peritoneal liberándose posteriormente y causando toxicidad. No pasa al LCR, por lo que hay que administrarlo intratecalmente.

Está indicado en: leucemias linfoblásticas agudas, linfomas, profilaxis y tratamiento de la afectación meníngea por leucemias o carcinomatosis, tumores de cabeza y cuello y coriocarcinoma.

Toxicidad: mielosupresión importante (se rescata con ácido fólnico) (MIR 99-00, 113), muy emético, fibrosis hepática crónica, nefrotoxicidad, mucositis grave. En la administración intratecal produce aracnoiditis, alteraciones de los pares craneales y encefalopatía desmielinizante.

Como inmunosupresor se utiliza en la artritis reumatoide deformante.

2. Análogos de las pirimidinas (citarabina, 5-fluorouracilo, gemcitabina).

- Citarabina (ARA-C).** Su indicación principal son las leucemias mieloides agudas. También se utiliza en las leucemias linfoblásticas agudas y como segunda línea en linfomas. La mielosupresión, los vómitos y la estomatitis son importantes. Además es neurotóxico (cerebelo y neuropatía periférica) y hepatotóxico (ictericia colestásica).

- 5-Fluorouracilo (5-FU).** Interfiere la síntesis de timidilato. Su principal indicación es el cáncer colorrectal. En el cáncer gástrico, esofágico y en el de mama también se utiliza. El ácido fólnico aumenta su actividad.

Toxicidad: produce mielosupresión y toxicidad gastrointestinal, con estomatitis y diarrea. Se ha descrito un síndrome de isquemia miocárdica y ataxia cerebelosa (MIR 97-98, 242).

3. Análogos de purinas (fludarabina, pentostatina, cladribina, 6-mercaptopurina, tioguanina).

- Fludarabina.** Análogo de la adenosina, derivado del antiviral vidarabina (ARA-A). Se emplea en síndromes linfoproliferativos crónicos (leucemia linfática crónica, linfoma no Hodgkin de bajo grado) y la macroglobulinemia de Waldenström. Es neurotóxico (20%), mielotóxico e inmunosupresor (habiéndose dado infecciones oportunistas). Puede provocar anemia hemolítica autoinmune.

- Pentostatina (2-desoxicoformicina).** Análogo de la adenosina. Inhibidor de la adenosin desaminasa. Sus principales indicaciones son la tricoleucemia y síndromes linfoproliferativos crónicos T (linfomas y leucemias). Es un potente inmunosupresor. Es hepatotóxico y provoca toxicidad gastrointestinal.

- 6-Mercaptopurina.** Interfiere en la formación de ácidos guanílico y adenílico. Se utiliza en las fases de mantenimiento del tratamiento de leucemia linfoblástica aguda y leucemia promielocítica. Produce hepatotoxicidad (necrosis celular y colestasis intrahepática), eosinofilia y pancreatitis.

- 6-Tioguanina.** Se utiliza en el tratamiento de las leucemias agudas. Tiene la misma toxicidad que la 6-mercaptopurina.

4.5. Alcaloides de origen vegetal.

- Alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina y vinorelbina).** Impiden la formación de microtúbulos, uniéndose a la tubulina e inhibiendo su polimerización; con ello alteran la metafase en el proceso de división celular. Además inhiben la síntesis de ARN. Se utilizan en: leucemias linfoblásticas agudas, linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple. La **vincristina** se utiliza como inmunosupresor en citopenias inmunes y tumor de Wilms. La **vinblastina** se emplea además en el cáncer de testículo y mama. La principal toxicidad de la **vincristina** es la neuropatía periférica y autonómica. Además puede provocar síndrome de secreción inadecuada de ADH y mielotoxicidad. La **vinblastina** produce hepatotoxicidad y fotosensibilidad, es menos neurotóxica.
- Taxanos (docetaxel y paclitaxel).** Alteran los microtúbulos (los fijan). Se utilizan como fármacos de segunda línea en el carcinoma de ovario resistente y cáncer de mama metastásico. Entre los efectos adversos destacan reacciones de hipersensibilidad, neuropatía periférica y arritmias cardíacas (bloqueo A-V y taquicardia ventricular).

4.6. Inhibidores de la topoisomerasa.

- Epipodofilotoxinas (etopóxido, tenopóxido).** Inhiben la topoisomerasa II, enzima que repara el ADN.

El **etopóxido (VP-16)** se emplea en linfomas no Hodgkin, cáncer testicular, ovario, mama y leucemias mieloides. El **tenopóxido** en leucemias linfoblásticas.

Producen intensa leucopenia y reacciones de fiebre, hipotensión y broncoespasmo.

- Antraciclinas (doxorubicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirubicina).** Se clasifican también como antibióticos antitumorales. Inhiben la topoisomerasa II.

Se emplean en neoplasias hematológicas y otros muchos tumores (cáncer de mama, sarcoma).

El principal efecto adverso es la cardiotoxicidad, que puede ser aguda (arritmias, pericarditis, miositis) o crónica irreversible (dependiente de la dosis acumulada) con insuficiencia cardíaca refractaria. Se potencia con la **ciclofosfamida** y la radioterapia. Además producen mielosupresión, estomatitis y alopecia intensa. Son fármacos muy vesicantes, con la extravasación pueden producir necrosis cutáneas.

4.7. Antibióticos antitumorales.

- Mitoxantrona.** Inhibe la síntesis de ADN y ARN. Es un fármaco de segunda línea en leucemia aguda mieloblástica, linfomas y cáncer de mama y pulmón. Causa cardiotoxicidad y neutropenia severa.

- Dactinomicina.** Inhibe la síntesis de ARN. Se utiliza en el rabdomiosarcoma, tumor de Ewing y carcinoma trofoblástico.

- Bleomicina.** Rompe el DNA. Se emplea en el tratamiento de linfomas no Hodgkin y Hodgkin, cáncer de cabeza y cuello y testículo. Se utiliza para pleurodesis en derrames pleurales malignos. La toxicidad principal es la neumonitis intersticial (10%), relacionada con la edad y dosis, reacciones alérgicas y toxicidad mucocutánea.

- Mitomicina C.** En cánceres gastrointestinales. Como efecto secundario síndrome hemolítico urémico (con fracaso renal y anemia microangiopática).

- Mitramicina (plicamicina).** Se emplea en la hipercalcemia tumoral porque bloquea la acción de la PTH sobre los osteoclastos. Es muy tóxica (medular, renal, hepática...).

4.8. Otros agentes.

- Hidroxiurea.** Se utiliza en el tratamiento de los síndromes mieloproliferativos crónicos, donde es el tratamiento de elección. El principal efecto tóxico es la mielosupresión, que limita la dosis, pero se recupera rápidamente al suspenderla. Inhibe la enzima nucleótido reductasa, y por lo tanto la síntesis de ADN.

- Procabacina.** Es un medicamento usado en la enfermedad de Hodgkin (MOPP) y menos en los linfomas no Hodgkin y tumores cerebrales. Es un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO) y puede precipitar crisis hipertensivas con alimentos ricos en tiramina o con fármacos simpaticomiméticos (**antidepresivos tricíclicos**). Con el etanol produce efecto disulfiram. Es carcinogénico y neurotóxico (neuropatía periférica).

- Dacarbacina.** Es un agente alquilante que sustituye a la **procabacina** en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. También se utiliza en el tratamiento del melanoma.

- L-asparaginasa.** Es la única enzima que se utiliza como antitumoral. Depleciona los niveles extracelulares de asparagina, de la que dependen los linfocitos.

Su indicación es la leucemia linfoblástica aguda.

Es muy tóxico: reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia), hemorragias (por disminución de factores de coagulación), necrosis hepática, hiperlipemia, fracaso renal agudo y pancreatitis (5%).

- Amsacrina.** Fármaco de segunda línea en las leucemias mieloblásticas.

- Mitotane.** Agente tóxico para las mitocondrias, que se utiliza en la suprarrenalectomía médica en el carcinoma suprarrenal y síndrome de Cushing ectópico.

7. **Tretinoína (ácido alo-trans-retinoico-ATRA).** Es un fármaco que induce la diferenciación y maduración de células tumorales. Induce remisiones cortas en leucemia promielocítica aguda. Como efecto secundario más llamativo: el llamado síndrome del agujero capilar (fiebre, infiltrados pulmonares, edema cutáneo).

4.9. Tratamiento endocrino.

- Glucocorticoides (prednisona, metilprednisolona y dexametasona).** Son utilizados en casi todos los tratamientos de linfomas y leucemias linfoides (son linfocitolíticos). No son mielotóxicos, pero sí inmunosupresores. Efectos secundarios: síndrome de Cushing, inmunosupresión, osteoporosis, retención hidrosalina.
- Antiandrógenos (flutamida).** Bloquea los receptores de los andrógenos en tejidos periféricos. Indicado en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico, junto con **leuprolide**.
- Estrógenos (dietilestilbestrol y etinilestradiol).** Se utilizan como antiandrógenos en el cáncer de próstata diseminado y como tratamiento paliativo en el cáncer de mama. Favorecen la cardiopatía isquémica y el tromboembolismo venoso.
- Antiestrógenos (tamoxifeno y toremifeno).** Se emplea como adyuvante en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama y como tratamiento paliativo de la enfermedad metastásica en mujeres pre y postmenopáusicas. Se une al receptor de estrógenos y funciona como un agonista/antagonista débil. Puede causar amenorrea, aumenta el riesgo de tromboembolismos y carcinoma de endometrio. Disminuye el riesgo de muerte de causa cardiovascular y evita la osteoporosis.
- Progestágenos (acetato de megestrol y medroxiprogesterona).** Se utilizan en el tratamiento del carcinoma de mama y de endometrio.
- Inhibidor de la aromatasas (aminoglutetimida).** Inhibe la vía enzimática que convierte los andrógenos en estrógenos en los tejidos periféricos. Funciona como una suprarrenalectomía farmacológica, por lo que se precisa tratamiento de mantenimiento con esteroides. Se utiliza como tratamiento paliativo en el cáncer de mama metastásico. Puede provocar neurotoxicidad y afectación cutánea.
- Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (leuprolide).** Se utiliza en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico, ya que disminuye los niveles de andrógenos.
- Análogos de la somatostatina (octreótide).** Se utiliza en el tratamiento sintomático de los pacientes con tumor carcinoide metastásico o tumores secretores de péptido intestinal vasoactivo. Suprimen la liberación de péptidos gástricos y pancreáticos. Puede aparecer hiperglucemia.

4.10. Tratamiento biológico.

- Citoquinas inmunorreguladoras (interferón α).** El interferón α recombinante está aprobado para su utilización en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, la tricoleucemia y el sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA, la hepatitis crónica B y C; constituye un tratamiento adyuvante eficaz en el melanoma de alto riesgo y posee actividad en el linfoma no Hodgkin de bajo grado, el mieloma múltiple y el carcinoma de células renales. Producen un síndrome pseudogripal, leucopenia, labilidad emocional y reacciones autoinmunes. Los **interferones β y γ** no se utilizan en la clínica como antitumorales.
- Interleuquina 2 recombinante.** Estimula la citotoxicidad celular y a las células NK, y la proliferación de diversas subclases de linfocitos CD4. Se utiliza en el carcinoma de células renales y el melanoma metastásico.
- Anticuerpos frente a antígenos tumorales.** Los únicos útiles son:
 - Rituximab:** anticuerpo frente a la molécula CD20 expresada en linfomas de células B.
 - Trastuzumab:** anticuerpo frente al receptor HER-2/neu de células epiteliales, cáncer de mama.

TEMA 5. ANTIEPILÉPTICOS.

5.1. Fármacos antiepilépticos de uso habitual.

La **gabapentina** se puede utilizar en pacientes con insuficiencia hepática porque su aclaramiento es exclusivamente renal. Ver tabla 16 en la página siguiente.

5.2. Fármacos antiepilépticos de elección.

Tabla 15. Fármacos antiepilépticos y tratamiento de elección.

		Fenitoína Valproico (1ª línea)	Lamotrigina Gabapentina Primidona Vigabatrina (2ª Línea)(2)
	Valproico (3) Difenilhidantoína Carbamacepina		Fenobarbital Primidona Lamotrigina
	Etosuximida (MIR 96-97E, 250)		Valproico
	Valproico		Topiramato Clonacepam Fenobarbital
	Valproico		Clonacepam Lamotrigina Topiramato
	Valproico		Clonacepam
	Diacepam		
	Valproico		
	Valproico		Clonacepam
	Valproico		Vigabatrina ACTH
	Valproico		Felbamato
	Valproico		Lamotrigina (4)
	Diacepam más fenitoína		Clonacepam Lidocaína Fenobarbital Clormetiazol

- (1) Parciales simples, parciales complejas o generalizadas de comienzo focal.
- (2) Empleados en asociación con los de primera línea como tratamiento coadyuvante.
- (3) No existe fármaco de elección.
- (4) Fármacos que se utilizan como coadyuvantes en crisis refractarias.

5.3. Mecanismo de acción.

Actúan mediante el bloqueo de la iniciación o propagación de las crisis epilépticas.

La **fenitoína**, la **carbamacepina**, el **ácido valproico** y la **lamotrigina** inhiben los potenciales de acción dependientes del sodio, provocando un bloqueo preferencial de la actividad de alta frecuencia mantenida, que es característica de las neuronas que producen descargas en un foco epiléptico. La **fenitoína** también impide la propagación de la crisis epiléptica mediante la inhibición de los canales de calcio dependientes del voltaje. La **lamotrigina** inhibe también la liberación de aspartato y glutamato, que son neurotransmisores excitadores.

Tabla 16. Fármacos antiepilépticos de uso habitual.

	Tónico-clónicas. Comienzo focal. Estatus	10-20 µg/ml	Ataxia, diplopia, nistagmus, hipertrofia gingival (MIR 93-94, 122), facies tosca, hirsutismo, déficit de folato, hipocalcemia, osteomalacia, hemorragia neonatal, arritmias	Erupción cutánea lupus-like, Stevens-Johnson, enfermedad de Dupuytren, discrasias sanguíneas, pseudolinfoma, neuropatía, hepatotoxicidad, teratogenicidad
	Tónico-clónicas. Parciales de todo tipo. Neuralgias	4-12 µg/ml	Mareos, diplopia, discinesias, SIADH, hipocalcemia, arritmias (bloqueos)	Agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia, hepatotoxicidad, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa
	Todo tipo de crisis	50-150 µg/ml	Alopecia, edemas, ganancia de peso, temblor	Hepatotoxicidad, pancreatitis, hiperamoniemia, encefalopatía, teratogenicidad (espina bifida)
	Tónico-clónicas. Comienzo focal. Prevención de crisis febriles	10-40 µg/ml	Sedación, hipercinesia, depresión, déficit intelectual, déficit de folato, disminución de la libido, hipocalcemia, osteomalacia, hemorragia neonatal	Erupción cutánea, necrolisis epidérmica tóxica, enfermedad de Dupuytren, teratogenicidad, hepatotoxicidad, "hombro congelado"
	Tónico-clónicas. Comienzo focal		Similares al fenobarbital	Trombopenia, agranulocitosis, teratogenicidad
	Ausencias típicas		Psicosis, parkinsonismo	Erupción cutánea lupus-like, síndrome de Stevens-Johnson, anemia aplásica
	Comienzo focal Analgesia		Ataxia, vértigo	Erupción cutánea, trombocitopenia
	Comienzo focal. Síndrome de Lennox-Gastaut		Diplopia, ataxia, temblor	Síndrome de Stevens-Johnson
	Crisis parciales o generalizadas en niños y adultos. Síndrome de Lennox-Gastaut		Litiasis renal, pérdida de peso y depresión	
	Ausencias Mioclonías		Ataxia, somnolencia, hipotonía (niños), psicosis, broncorrea	
	Coadyuvante en epilepsia parcial refractaria			
	Tratamiento de la crisis de gran mal. Estatus epiléptico. Crisis febriles en niños			
	Comienzo focal, síndrome de Lennox-Gastaut		Irritabilidad, anorexia	Anemia aplásica, insuficiencia hepática
	Comienzo focal. Espasmos infantiles (síndrome de West)		Aumento de peso, estreñimiento, diplopia	Psicosis

Las **benzodicepinas** y los **barbitúricos** aumentan la inhibición mediante diferentes interacciones con los receptores del GABA.

El **ácido valproico** aumenta la concentración cerebral del GABA, mediante interacción con enzimas que intervienen en la síntesis y catabolismo del mismo.

El **felbamato** potencia el GABA y bloquea los receptores de N-metil-D-aspartato. La **gabapentina** (análogo estructural del GABA) aumenta los niveles de GABA, potenciando la síntesis y liberación de este.

La **vigabatrina** aumenta el GABA, al inhibir la enzima gamma-aminobutírico transaminasa que lo destruye. La **lamotrigina**, la **gabapentina** y el **fenobarbital** son fármacos de asociación que se suelen utilizar para el tratamiento de las crisis parciales, con o sin generalización secundaria.

La **etosuximida** y el **ácido valproico** actúan inhibiendo los canales del calcio tipo T en el tálamo, en el caso de las crisis de ausencia.

TEMA 6. ANALGÉSICOS, ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS.

6.1. Analgésicos menores.

AINE.

CLASIFICACIÓN.

Ver **tabla 17** en página siguiente.

MECANISMO DE ACCIÓN.

Tanto las acciones terapéuticas como los efectos adversos derivan de la inhibición de las ciclooxigenasas del ácido araquidónico (COX), lo que se traduce en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PG), tromboxano A₂ (TXA₂) y prostaciclina (PGI₂).

Existen dos formas de la ciclooxigenasa: COX-1 responsable de los efectos fisiológicos y la COX-2 que se expresa en las inflamaciones y que predomina en el sistema nervioso central y mucosa gástrica. El rofecoxib y el celecoxib son inhibidores selectivos de la COX-2 (MIR 01-02, 229), por lo que no presentan los efectos relacionados con la inhibición de la COX-1. Nabumetona y meloxicam tienen cierto grado de selectividad COX-2.

El **AAS** inactiva (acetila) irreversiblemente las dos COX. El resto de los AINEs lo hacen de manera reversible.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS.

- Acción analgésica: actúan en los tejidos inflamados impidiendo la síntesis de prostaglandinas y el papel sensibilizador de las mismas; también en el sistema nervioso central, inhibiendo las respuestas mediadas por aminoácidos excitadores. Son eficaces en dolores leves y moderados.
- Acción antipirética: se utiliza el **AAS**, el **paracetamol**, el **metizamol** y la **indometacina** (fiebre tumoral). La fiebre se produce cuando los pirógenos (citocinas, toxinas, etc.) provocan la síntesis de prostaglandinas en regiones hipotalámicas específicas.

El efecto antipirético se debe a la inhibición de estas prostaglandinas.

3. Acción antiinflamatoria: no se conoce bien el mecanismo, podrían actuar sobre diversos mediadores.
4. Acción antiagregante plaquetaria: sólo es significativa en el caso del AAS, que acetila irreversiblemente la COX-1 plaquetaria e impide la formación del TXA₂, que es un mediador importante de la agregación plaquetaria. Son suficientes dosis de 75 a 300 mg al día.
5. Acción uricosúrica: es consecuencia de la inhibición competitiva (comparten un mismo sistema) del transporte de ácido úrico desde la luz del túbulo renal al espacio intersticial. Sólo ocurre con determinados AINEs (dosis elevadas de **salicilatos**, **fenilbutazona** y **diclofenaco**).

FARMACOCINÉTICA.

- Se absorben casi completamente por vía oral.
- Son escasamente afectados por el primer paso hepático, aunque posteriormente son intensamente metabolizados.
- Se fijan en proporción elevada a las proteínas y presentan bajos volúmenes de distribución.
- Su eliminación es fundamentalmente renal.

Tabla 17. Clasificación de los antiinflamatorios no esteroideos.

	Grupo farmacológico	Fármaco prototipo
Ácidos	Salicílico	Ácido acetilsalicílico
	Enólicos	
	Pirazolonas	Metamizol
	Pirazolidindionas	Fenilbutazona
	Oxicams	Piroxicam, meloxicam
	Acético	
	Indolacético	Indometacina
	Pirrolacético	Ketolorolaco
	Fenilacético	Diclofenaco
	Propiónico	Naproxeno
	Antranílico	Ácido mefenámico
No ácidos	Nicotínico	Clonixina
	Sulfoanilidas	Nimesulida
	Alcalonas	Nabumetona
	Paraaminofenoles	Paracetamol

REACCIONES ADVERSAS.

1. **Gastrointestinales.** El mecanismo es doble, local y sistémico, al disminuir el flujo sanguíneo mucoso por inhibición de prostaglandinas vasodilatadoras. La gastroenteropatía por AINEs puede presentarse, cualquiera que sea la vía de administración. Ocurre principalmente en ancianos. Son frecuentes los efectos menores (30-40%): pirosis, dispepsia, gastritis, epigastralgia, diarrea, estreñimiento. Producen lesiones agudas y crónicas de la mucosa gástrica (15%) o duodenal (5%), induciendo erosiones y úlceras objetivadas por endoscopia. La frecuencia de complicaciones hemorrágicas y/o perforaciones se estima en 1-1,5%. El riesgo aumenta si se asocian corticoides o anticoagulantes. El **ibuprofeno**, el **diclofenaco** y el **meloxicam** son los menos gastrolesivos; el AAS, el **sulindac**, el **naproxeno** y la **indometacina** se sitúan en un nivel intermedio; el **ketorolaco**, el **ketoprofeno** y el **piroxicam** son los más gastrolesivos.
La prevención de las lesiones mucosas se debe hacer en grupos de riesgo y se puede hacer con **misoprostol** (análogo de la PGE₂) o inhibidores de la bomba de protones (**omeprazol**).
2. **Renales.** *Toxicidad aguda:* en situaciones de compromiso de la perfusión renal aumenta la síntesis de prostaglandinas, cuyo papel es esencial para asegurar una velocidad de filtración y un flujo renal adecuados. Los AINEs pueden desencadenar diversas nefropatías de carácter agudo, por disminución del flujo renal (síndrome nefrótico, nefritis intersticial, vasculitis, hipoperfusión renal). Además, los AINEs favorecen la retención

de sodio y potasio, por lo que pueden provocar edemas, agravar una insuficiencia cardíaca o una hipertensión. *Toxicidad crónica:* el consumo prolongado de AINEs puede producir una nefropatía intersticial crónica, que desemboca en una necrosis papilar e insuficiencia renal crónica (nefropatía por analgésicos), observándose sobre todo con la asociación prolongada de **paracetamol** más AAS.

Los AINEs más nefrotóxicos son **indometacina** y **fenoprofeno**.

3. Por hipersensibilidad (1-2%): rinitis alérgica, edema angioneurótico, erupciones maculopapulosas, urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, púrpura, síndrome de Lyell, asma bronquial o shock anafiláctico.
4. Hematológicas: anemia aplásica, trombopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica. Son raras e idiosincrásicas. Los medicamentos que más lo producen son: **fenilbutazona** y **metamizol**.
5. Neurológicos: tinnitus, sordera, vértigo, cefalea.
6. Hepáticos: aumento transitorio de las transaminasas, citólisis, colestasis, hepatitis.

INTERACCIONES.

Las más importantes son:

- El uso conjunto con **diuréticos** y **aminoglucósidos** aumenta el riesgo de insuficiencia renal.
- Aumentan los efectos de las **sulfonilureas** y el riesgo de hipoglucemia secundaria.
- Aumentan el riesgo de hemorragias secundarias a anticoagulantes orales.
- Disminuyen el efecto de los **diuréticos**, **IECA** y **betabloqueantes** en la hipertensión arterial, con un peor control.
- Favorecen intoxicación por **litio**, al elevar niveles de este fármaco.
- Favorecen la ototoxicidad de **vancomicina**, **aminoglucósidos** y **eritromicina**.
- Potencian el ahorro de potasio por los **diuréticos ahorradores**, por lo que pueden provocar hiperpotasemia.

Aspirina.

Analgésico, antipirético, antiinflamatorio y antiagregante plaquetario. Está indicado en enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y enfermedades renales (glomerulonefritis).

FARMACOCINÉTICA.

Tiene una buena absorción oral, mayor a pH ácido. En sangre se desacetila rápidamente a ácido salicílico, cuyos niveles son los que se miden en sangre. Se metaboliza en el hígado y se excreta por la orina (más a pH básico).

REACCIONES ADVERSAS.

Son similares al resto de los AINEs.

1. Hipersensibilidad: se puede producir urticaria, angioedema, rinitis o asma. La tríada poliposis nasal, asma e hipersensibilidad a la AAS, con crisis de broncoespasmo, parece estar influenciada por factores genéticos y ambientales.
2. Tinnitus y pérdida de la audición: son indicadores clínicos de probable toxicidad.
3. Gastrointestinales: son los más frecuentes.
4. Renales: igual que el resto de AINEs, además altera la excreción de uratos.
5. Pulmonares: neumonitis.
6. Embarazo: el AAS es el AINE de elección en el embarazo, pero se aconseja suspenderlo cuatro semanas antes del parto. Se ha asociado a gestaciones prolongadas, muerte o daño fetal, aumento del riesgo de hemorragias maternas, fetales o neonatales y cierre prematuro del ductus arterioso.
7. Síndrome de Reye: en niños y adolescentes con cuadros febriles por infecciones víricas (gripe, varicela) el uso de AAS se ha relacionado con el desarrollo de este síndrome. Se caracteriza clínicamente por presentar vómitos, hipoglucemia, alteración hepática y del sistema nervioso central. Morfológicamente existe una vacuolización del hígado y los túbulos renales, acompañado de disfunción mitocondrial. Por lo tanto, está contraindicado en estos casos.

Paracetamol.

El **paracetamol** no es un AINE, pues carece de actividad antiinflamatoria, aunque posee una eficacia antipirética y analgésica comparable a la del AAS. Es el antipirético y analgésico de elección en los niños.

MECANISMO DE ACCIÓN.
No se conoce bien.

FARMACOCINÉTICA.

Se absorbe de forma rápida y casi completa por el intestino delgado y más lentamente por vía rectal. Es metabolizado en el hígado a conjugados con glucurónico y sulfato. Por vía intravenosa existe el **propacetamol**, que se transforma en el **paracetamol** en seis minutos.

REACCIONES ADVERSAS.

En dosis terapéuticas, es uno de los fármacos más seguros. Se ven ligeros aumentos de transaminasas y, con dosis superiores, excitación y mareo (en niños). Su uso prolongado en dosis altas produce nefropatía intersticial. No es gastrolesivo ni afecta a la coagulación-agregación.

La dosis en adultos no debe exceder de 4 g al día y en niños, de 720 mg al día.

Pirazolonas (detamizol o dipirona).

Presenta una acción analgésica dosis dependiente comparable a la AAS y superior al **paracetamol**, y es espasmolítico en la musculatura lisa. También antipirético. No tiene propiedades antiinflamatorias.

MECANISMO DE ACCIÓN.

Tiene su acción analgésica fundamentalmente en el sistema nervioso central.

REACCIONES ADVERSAS.

Puede causar agranulocitosis o anemia aplásica. Apenas daña la mucosa gástrica, por sí mismo no produce hemorragia. En la administración i.v. rápida puede provocar hipotensión.

Indometacina.

Buen analgésico, antipirético y antiinflamatorio, con muchos efectos adversos. Es especialmente eficaz en la gota, fiebre tumoral y está indicado para el cierre del ductus arterioso persistente.

Ibuprofeno.

En dosis bajas es analgésico y antipirético, con muy escasos efectos adversos. Muy seguro en niños. Está contraindicado en casos de fracturas óseas.

Sulindac.

No altera la producción de prostaglandinas renales, ni empeora la función renal. Es el de elección en caso de insuficiencia renal. Es hepatotóxico.

Diclofenaco.

Es uno de los AINEs más utilizados. Muy eficaz en el cólico nefrítico.

Nabumetona.

Es el único AINE no ácido. Es el que menos interfiere con los anticoagulantes; de elección en caso de tratamiento con **dicumarínicos**.

6.2. Analgésicos mayores (opiáceos).

Producen analgesia mediante su unión a varios receptores específicos del sistema nervioso central y periférico (μ , γ y δ). Generalmente son considerados de elección para el tratamiento del dolor agudo muy importante y del dolor crónico de origen tumoral. A diferencia de los analgésicos menores no presentan "techo" analgésico, por lo que la dosis máxima sólo está limitada por los efectos adversos (MIR 95-96E 173).

INDICACIONES.

- Su principal indicación es el control del dolor muy intenso, agudo y crónico, que no responde a otras medidas.
- La ausencia de efecto antipirético los aconseja cuando se desea analgesia sin enmascarar la fiebre.
- Pueden ser usados como antitusígenos para la tos en el cáncer de pleura o de pulmón.

CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LOS OPIÁCEOS.

- Agonistas puros (morfina).** Son los fármacos que activan los receptores μ . Producen analgesia espinal y supraespinal, eu-

foria, depresión respiratoria, miosis, vómitos, estreñimiento y aumento de presión en la vía biliar.

- Agonistas/ antagonistas mixtos (pentazocina).** Se caracterizan por activar el receptor opioide γ , y por comportarse como agonistas débiles o incluso como antagonistas de los receptores μ . Producen menor grado de depresión respiratoria, no producen estreñimiento, ni aumentan la presión en la vía biliar. No se acompañan de euforia, sino de disforia.
- Agonistas parciales (buprenorfina).** Interactúa con los receptores μ , con menor eficacia y techo antiálgico que los agonistas puros.
- Antagonistas puros.** Son fármacos con alta afinidad por los tres tipos de receptores, en el orden $\mu > \delta > \gamma$. Se utilizan en intoxicaciones agudas (**naloxona** i.v.) y programas de deshabituación (**naltrexona** v.o.).

REACCIONES ADVERSAS.

- Gastrointestinales:** el estreñimiento es la reacción adversa más frecuente en tratamientos prolongados. Se debe considerar y prevenir. Las náuseas y vómitos son debidos a un aumento del tono en el antro gástrico, a la estimulación de la zona gatillo quimiorreceptora del área postrema y a la sensibilización del sistema vestibular. Ocasionalmente se produce espasmo biliar o hiperamilasemia.
- Sistema nervioso central:** la sedación es el efecto adverso más común sobre el sistema nervioso central y desaparece tras los primeros días. Ocasionalmente pueden producir euforia y reacciones delirantes, en general en relación con la dosis. La apnea por depresión del centro respiratorio sólo sucede por error en la dosificación o, extraordinariamente, en pacientes con función ventilatoria previa muy disminuida. Las mioclonías están en relación con la dosis, el que más produce es la **petidina**.
- Genitourinarios:** ocasionalmente producen polaquiuria y tenesmo por hiperreactividad del músculo detrusor de la vejiga y retención urinaria por aumento del tono esfinteriano.
- Dependencia física:** aparece síndrome de abstinencia al interrumpir la dosis del opioide administrado crónicamente. La adicción es rara en el curso de un tratamiento médico bien indicado.
- Cardiovasculares:** hipotensión ortostática y bradicardia sinusal. La **pentazocina** está contraindicada en cardiopatías.

Tabla 18. Clasificación funcional de los opiáceos.

- **Agonistas puros:**
 - Para dolor ligero-moderado:
 - › Codeína .
 - › Dextropropoxifeno.
 - › Tramadol.
 - Para dolor moderado-intenso:
 - De semivida corta:
 - › Morfina.
 - › Heroína.
 - › Fentanilo.
 - › Tramadol.
 - De semivida larga:
 - › Metadona.
- **Agonistas/antagonistas mixtos:**
 - Pentazocina.
- **Agonistas parciales:**
 - Buprenorfina.
- **Antagonistas puros:**
 - Naloxona.
 - Naltrexona.

6.3. Tratamiento del dolor.

El dolor crónico afecta a un 40-95% de los pacientes oncológicos en estadios intermedios o avanzados de su enfermedad.

El tratamiento analgésico debe cumplir dos principios fundamentales en este tipo de pacientes:

- El tratamiento debe estar pautado y no administrar los fármacos a demanda; esto permite anticiparse a la aparición del dolor y emplear dosis menores.

- Administración secuencial, siguiendo el esquema que proporciona la OMS (MIR 00-01F, 227).

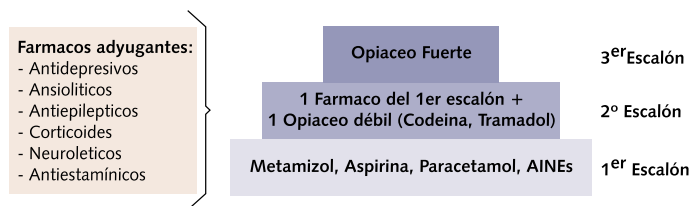


Figura 4. Escala analgésica de la OMS.

Pueden mezclarse fármacos del primer y tercer escalón, pero no de segundo y tercero, ya que ejercen su efecto analgésico sobre el mismo receptor (MIR 97-98, 255).

Los opiáceos son los fármacos con mayor poder analgésico. Cuando se utilizan en combinación con los inhibidores de la ciclooxigenasa tienen efectos terapéuticos aditivos, lo que permite disminuir las dosis empleadas sin que sus efectos secundarios se sumen.

Uno de los temores principales a la hora de emplear los opiáceos es que el paciente se haga adicto a los narcóticos, este riesgo es muy pequeño si se hace un uso apropiado de los fármacos. En pacientes oncológicos está justificado correr este riesgo, puesto que el beneficio que se obtiene al aliviar su sufrimiento es mucho mayor. Del mismo modo, no está indicada la sedación sin analgesia, puesto que lo principal en el paciente terminal es mejorar su calidad de vida evitando, en la medida de lo posible, el dolor.

TEMA 7. INTOXICACIONES.

El término intoxicación se refiere a la aparición de efectos nocivos tras la exposición a sustancias químicas. Los tóxicos responsables más comunes son las drogas de abuso (37%), el alcohol (25%) y los medicamentos, de los cuales destacan los tranquilizantes menores (25%) y los analgésicos (9%). De un 4 a un 15% requieren ingreso en UCI, y su mortalidad está en torno al 1%. El 30% de los ingresos psiquiátricos son intentos de suicidio con medicamentos (MIR 00-01F, 226).

7.1. Intoxicación por psicotropos.

Benzodiacepinas.

CLÍNICA.

Aparece en 30 minutos. Disminuyen el nivel de conciencia y la respiración, producen además: ataxia, discinesia, disartria, hipotensión arterial, confusión y somnolencia. El coma y la depresión respiratoria son infrecuentes, apareciendo en intoxicaciones muy graves, principalmente con las de vida media ultracorta (**midazolam** y **triazolam**). Al inicio, el paciente puede presentar excitación paradójica.

DIAGNÓSTICO.

Se hace por la determinación en la orina (la negatividad no lo excluye) y la respuesta al **flumacénilo**.

TRATAMIENTO.

El **flumacénilo**, un antagonista competitivo del receptor de **benzodiacepinas**, es el antídoto, contrarrestando la depresión del sistema nervioso central y respiratorio. Si el paciente ha ingerido simultáneamente **antidepresivos tricíclicos** o estimulantes (**anfetaminas**, **cocaína**) puede causar convulsiones. Si no hay respuesta al **flumacénilo**, hay que buscar otra causa de intoxicación.

Antidepresivos tricíclicos.

Los **antidepresivos tricíclicos** bloquean la recaptación de neurotransmisores como noradrenalina, dopamina y serotonina en el sistema nervioso central. Tienen efecto anticolinérgico central y periférico, alfabloqueante periférico y efectos análogos a la **quinidina** en el corazón (depresión miocárdica, bloqueos A-V e intraventriculares) y efecto depresor del sistema nervioso central similar a las **fenotiacinas**.

La toxicidad comienza en 30 minutos y alcanza un máximo entre las 2 y 6 horas.

CLÍNICA.

A medida que aumenta la gravedad:

1. Síndrome anticolinérgico (predomina en intoxicaciones leves): midriasis, íleo intestinal, retención urinaria, hipertermia, visión borrosa, confusión, disfagia, taquicardia e hipertensión.
2. Afectación del sistema nervioso central: agitación inicial o confusión, posteriormente depresión progresiva hasta el coma; convulsiones. Puede producir un cuadro psicótico y agitación (síndrome anticolinérgico central).
3. Toxicidad cardiovascular: depresión miocárdica con hipotensión, arritmias, bloqueos, prolongación del QT e incluso edema pulmonar.

DIAGNÓSTICO.

Determinación en orina y/o en suero. Los niveles séricos >1000 ng/ml anuncian toxicidad grave. La prolongación del complejo QRS (>100 ng/ml) y una onda R mayor que S en la derivación aVR del electrocardiograma se correlaciona con toxicidad cardiovascular grave y crisis convulsivas.

TRATAMIENTO.

Soporte ventilatorio y hemodinámico, lavado gástrico, carbón activado, alcalinización sérica (mantener pH >7,45) y fármacos vasopresores, si existe disminución de la tensión arterial (el de elección es la **noradrenalina**).

Si hay arritmias ventriculares: **lidocaína** o **bretilio**, o **fenitoína** más **bicarbonato sódico**.

Si hay convulsiones: **diacepam** o **barbitúricos**. El status epiléptico es frecuente con la **amoxapina**.

Están contraindicados: 1. La inducción del vómito. 2. Los **antiarrítmicos de clase Ia** y los **betabloqueantes**.

La **fisostigmina** (un inhibidor de la colinesterasa) está indicado en las intoxicaciones leves con síntomas anticolinérgicos; esta contraindicada si hay estupor, coma, arritmias ventriculares o convulsiones.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

CLÍNICA DEL SÍNDROME SEROTONINÉRGICO.

- Cardiovascular: taquicardia, hipertensión arterial.
- Digestivo: diarrea, distensión abdominal, espasmos abdominales.
- Neuropsiquiátrico: pseudomanía, euforia, disforia, confusión, hiperactividad, irritabilidad, temblor, mioclonías, disartria, cefalea.
- Otras: sudoración profusa, hipertermia, shock, muerte.

Barbitúricos.

CLÍNICA.

Síndrome hipnótico-sedante con una fase inicial similar a la del alcohol: euforia, ataxia, vértigo, disartria y posteriormente confusión hasta el coma; asimismo puede producir hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria, hipotermia y pupilas mióticas con reflejo conservado. En intoxicaciones muy graves: midriasis sin respuesta y abolición de todos los reflejos, incluidos los vestibulares. Contraindicados en el déficit de atención-hiperactividad.

TRATAMIENTO.

Además de las medidas de soporte, diuresis forzada alcalina y hemoperfusión con carbón activado.

Neurolepticos.

Su principal efecto es el bloqueo dopaminérgico en el sistema nervioso central. También bloquean las acciones alfaadrenérgicas, histaminérgica, muscarínicas y serotoninérgicas y poseen efecto quinidina-like sobre el corazón.

CLÍNICA.

Producen síndromes:

- Anticolinérgico, aunque paradójicamente es más frecuente la miosis que la midriasis, con piel caliente y seca.
- Hipnótico-sedante: confusión, letargia hasta el coma y depresión respiratoria.
- Extrapiramidal: temblor, discinesia, convulsiones.

Además puede haber cardiotoxicidad (hipotensión, bloqueos cardíacos y arritmias) e hipotermia. La **tioridacina** es especialmente

cardiotóxica y hay que monitorizar al paciente 24 horas. Contraindicado en el déficit de atención.

TRATAMIENTO.

El síndrome extrapiramidal se trata con **biperidén** o **difenhidramina**. Las arritmias ventriculares con **bicarbonato** y **lidocaína**. Están contraindicados los **antiarrítmicos de clase Ia**.

Litio.

Los niveles tóxicos están entre 1,5 y 4 mEq/l (letal). El nivel terapéutico debe estar entre 0,8-1,2 mEq/l.

CLÍNICA.

Los efectos comienzan entre 1 y 4 horas después de la sobredosis aguda, pero el cuadro puede ser insidioso en el caso de la intoxicación crónica. Los efectos gastrointestinales comprenden náuseas, vómitos, dolor abdominal transitorio y diarrea; los efectos neuromusculares son debilidad, hipotonía, hiperreflexia, fasciculaciones y espasmos musculares; los efectos sobre el sistema nervioso central comprenden ataxia, temblores, mioclonías, coreoatetosis, convulsiones, confusión y coma; los efectos cardiovasculares consisten en arritmias, hipotensión y shock. Puede existir hipertermia e insuficiencia renal. Las alteraciones del laboratorio son: leucocitosis, hiperglucemia, albuminuria, glucosuria y diabetes insípida nefrogénica. En la intoxicación crónica, la clínica aparece con niveles séricos inferiores a los niveles de la intoxicación aguda.

TRATAMIENTO.

Mantener una buena hidratación y alcalinización de la orina para facilitar la excreción del litio y evitar la insuficiencia renal. La hemodiálisis está indicada en intoxicaciones graves y se recomienda en pacientes sintomáticos con niveles superiores a 3 mEq/l.

7.2. Intoxicación por analgésicos.

Paracetamol.

La intoxicación con **paracetamol** origina un cuadro tóxico de necrosis hepática, a veces complicado con lesiones renales, cardíacas (miocarditis) y pancreáticas agudas, debido a la actividad de su metabolito reactivo. Las dosis tóxica y letal agudas mínimas son, en el adulto, de 10 y 15 g respectivamente. Los niños son algo menos susceptibles a la toxicidad que los adultos (>120 mg/Kg), los hepatópatas y alcohólicos son más susceptibles y 2 g pueden ser suficientes (síndrome de alcohol-paracetamol).

CLÍNICA.

Los síntomas iniciales son inespecíficos (náuseas, vómitos y malestar general) y aparecen en las primeras 24 horas. A las 24-48 horas aparece dolor en el hipocondrio derecho y/o epigastrio, hepatomegalia y ligera elevación de transaminasas. A las 72-96 horas se manifiesta la toxicidad hepática con importante aumento de transaminasas, ictericia, disminución del tiempo de Quick, etc.

Desde el punto de vista anatomopatológico, el daño hepático oscila entre la citólisis y necrosis centrolobulillar.

Los niveles séricos de **paracetamol** se correlacionan con la toxicidad.

TRATAMIENTO.

El antídoto específico es la **N-acetilcisteína** (MIR 96-97F, 247).

Aspirina.

La dosis letal en adultos oscila entre 10-30 g y en niños, aproximadamente 4g. La toxicidad grave aparece con niveles mayores a 100mg/dl.

CLÍNICA.

En las intoxicaciones leves (40-100 mg/dl) hay sólo síntomas gastrointestinales (náuseas y vómitos), cefalea, diaforesis, acúfenos, vértigo e hiperventilación. En la analítica aparece alcalosis respiratoria. A medida que aumenta la gravedad aparecen: confusión, letargia, convulsiones, coma, insuficiencia respiratoria, cardiovascular, renal y acidosis metabólica (por acidosis láctica), puede haber acidosis mixta (metabólica y respiratoria). Pueden aparecer alteraciones en

la coagulación, edema pulmonar y distress respiratorio, hipopotasemia e hipoglucemia y edema cerebral.

El mejor indicador de toxicidad es la aparición de síntomas neurológicos.

DIAGNÓSTICO.

Prueba de cloruro férrico en sangre o en orina.

TRATAMIENTO.

Se deben corregir las alteraciones hidroelectrolíticas e inducir la diuresis alcalina forzada. Se debe administrar vitamina K si es necesario para tratar la hemorragia. La diálisis está indicada si los niveles plasmáticos son superiores a 100 mg/ml (o menores en presencia de otros fármacos), alteración muy grave del equilibrio ácido-base o falta de respuesta al tratamiento. El jarabe de ipecacuana está indicado (MIR 00-01, 221).

7.3. Intoxicación por drogas de abuso.

Opiáceos.

Lo más frecuente es la sobredosis de **heroína** intravenosa.

CLÍNICA (MIR 05-06, 222).

Producen el síndrome opiáceo-narcótico. La intoxicación aguda da lugar a depresión respiratoria, disminución del nivel de conciencia y miosis. Otras complicaciones son hipotensión, bradicardia, hipotermia y edema pulmonar.

Crónicamente, el abuso produce amenorrea, impotencia y estreñimiento (MIR 02-03, 156).

TRATAMIENTO.

Consiste en el mantenimiento de la permeabilidad de la vía aérea y medidas de soporte ventilatorio y circulatorio. La **naloxona** revierte de forma específica la depresión respiratoria y del sistema nervioso central, así como la hipotensión. La **buprenorfina**, el **propoxifeno** y la **pentazocina** necesitan dosis altas.

Anfetaminas y cocaína.

Las drogas de diseño son **anfetaminas**.

CLÍNICA.

Producen un síndrome simpaticomimético. Se han descrito infartos y hemorragias intracerebrales, infartos de miocardio, crisis hipertensivas e hipertermia maligna duradera.

El uso crónico puede producir: hipertensión, cardiopatía, neuropatía intersticial con hipertensión pulmonar e hiporreactividad bronquial, amenorrea, galactorrea, impotencia, ginecomastia y malformaciones congénitas.

TRATAMIENTO.

Disminución de la temperatura (incluso con **dantrolene**), sedación con **benzodiazepinas**, control de la hipertensión (**fentolamina** o **nitroprusiato**) y arritmias (**betabloqueantes**). Hemodiálisis para las anfetaminas.

7.4. Otros fármacos que causan intoxicación con frecuencia.

Teofilina.

El rango terapéutico oscila entre 10-20 mg/l. En casos de ingestión crónica aparece toxicidad grave con niveles entre 40-60 mg/l y en sobredosis agudas entre 80-100 mg/l. Aumentan los niveles séricos en casos de hepatopatía, infecciones virales y por interacción farmacológica (**quinolonas**, **eritromicina** y **cimetidina**).

CLÍNICA.

Con los mismos niveles séricos, tiene peor pronóstico la intoxicación crónica. Existen distintos grados de toxicidad:

- Vómitos, diarrea, dolor abdominal, inquietud, temblores musculares, taquicardia, taquipnea, hipopotasemia leve, agitación e irritabilidad.
- Confusión, arritmias supraventriculares, extrasistolia ventricular, hipotensión, hipopotasemia grave, alteraciones en el equilibrio ácido-base, rabdomiólisis.
- Crisis convulsivas, taquicardia ventricular y shock.
- Status epiléptico, fibrilación ventricular y parada cardíaca.

DIAGNÓSTICO.

Determinación de niveles séricos.

TRATAMIENTO.

Medidas generales (administración de carbón activado, anti H₂, hidratación), tratamiento de las arritmias (están contraindicados el **propranolol**, la **digoxina** y **antiarrítmicos del grupo IA**), tratamiento de las crisis comiciales con **diazepam** o **fenobarbital** (está contraindicada la **difenilhidantoína**). En casos de resistencia al tratamiento o niveles superiores a 100 mg/l, puede ser útil la hemodiálisis.

Digoxina.

La forma más frecuente de intoxicación es la crónica. La dosis tóxica por vía oral es de 0,05 mg/Kg.

CLÍNICA.

En la forma aguda predomina la toxicidad digestiva (náuseas, vómitos y diarrea), hiperpotasemia y bloqueo cardíaco agudo. En la forma crónica destaca la aparición de arritmias (lo más frecuente taquiarritmias supraventriculares con bloqueo A-V y las bradiarritmias, junto con bigeminismos) y de hipopotasemia.

DIAGNÓSTICO.

Determinación sérica cuantitativa del fármaco.

TRATAMIENTO.

- Lavado gástrico (durante las primeras 2 horas) y administración de carbón activado (varias dosis).
- Corrección de alteraciones hidroelectrolíticas.
- Si existe bloqueo A-V o bradicardia grave: **atropina** y/o **isoproterenol** o incluso implantación de marcapasos transitorio.
- Si existen arritmias ventriculares: **lidocaína**, también se puede administrar **fenitoína**, **procaïnámida** o **sulfato de magnesio**. Debe evitarse la cardioversión eléctrica, salvo en casos de arritmias ventriculares que no responden a fármacos.
- Administración intravenosa de **anticuerpos antidigoxina** (fragmentos Fab): indicados en caso de arritmias ventriculares o bradicardias sintomáticas que no responden al tratamiento habitual, o hiperpotasemia >5,5 mEq/l.
- No es útil la diálisis.

7.5. Antídotos específicos.

Tabla 19. Antídotos específicos.

Tóxicos	Antídotos
Paracetamol	N-acetilcisteína
Opiáceos	Naloxona
Metanol y etilenglicol	Etanol
Anticolinérgicos	Fisostigmina
Organofosforados y setas	Atropina Pralidoximina
Isoniazida	Piridoxina
Antidepresivos tricíclicos	Bicarbonato
Benzodiazepinas	Flumacénil
Calcioantagonistas	Gluconato cálcico
Cianuro	Hidroxicobalamina + nitrito sódico
Hierro	Desferroxamina
Digoxina	Anticuerpos Fab
Arsénico, mercurio, plomo	Dimercaprol (dimercaptoetanol)
Beta-bloqueantes	Glucagón
Monóxido de carbono	Oxígeno
Heparina	Protamina
Dicumarínicos	Vit. K

Tabla 20. Síndromes tóxicos específicos.

Síndromes clínicos	Clínica	Tóxico responsable
DEPRESORES DEL SNC		
Síndrome colinérgico	Confusión, ansiedad, ataxia, arreflexia, convulsiones, depresión del SNC, coma.	Insecticidas organofosforados (MIR 01-02, 230), fisostigmina, edrofonio, betanecol, metacolina, pilocarpina, algunas setas (MIR 95-96, 4; MIR 94-95, 175)
Síndrome nicotínico	Depresión respiratoria, fasciculaciones, calambres.	
Síndrome muscarínico	Miosis, sudoración, sialorrea, vómitos, diarrea, dolor abdominal, incontinencia.	
Síndrome opiáceo o narcótico	Depresión del SNC, coma, miosis, depresión respiratoria, hipotensión, bradicardia, edema pulmonar, hipotermia, hiporreflexia.	Morfina, heroína, codeína, meperidina, metadona
Síndrome sedante-hipnótico	Confusión, coma, pupilas variables, depresión respiratoria, hipotensión, hipotermia.	
ESTIMULANTES DEL SNC		
Síndrome simpaticomimético	Ansiedad, delirio, alucinaciones, midriasis, HTA, arritmias, hiperpirexia, diaforesis, piloerección, convulsiones.	Cocaína, cafeína, anfetaminas, drogas de diseño, IMAO, teofilina, efedrina
Síndrome anticolinérgico	Confusión, ataxia, delirio, convulsiones, midriasis, visión borrosa, sed, disfagia, sequedad de piel, íleo paralítico, HTA, taquicardia, hipertermia, retención urinaria.	Atropina, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, antiparkinsonianos, antihistamínicos, espasmolíticos (MIR 94-95, 174), relajantes musculares, escopolamina, midriáticos, algunas setas
Síndrome serotoninérgico	Taquicardia, HTA, diarrea, distensión abdominal, euforia, disforia, confusión, temblor, irritabilidad, mioclonías, disartria, sudoración, hipertermia, shock.	Antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina), meperidina, IMAO, triptófano
Toxicidad cardiovascular	Bloqueos A-V, extrasístoles ventriculares, bigeminismo, taquicardia auricular no paroxística con bloqueo A-V variable, taquicardia ventricular.	Digoxina, teofilina, antagonistas del calcio, betabloqueantes, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos