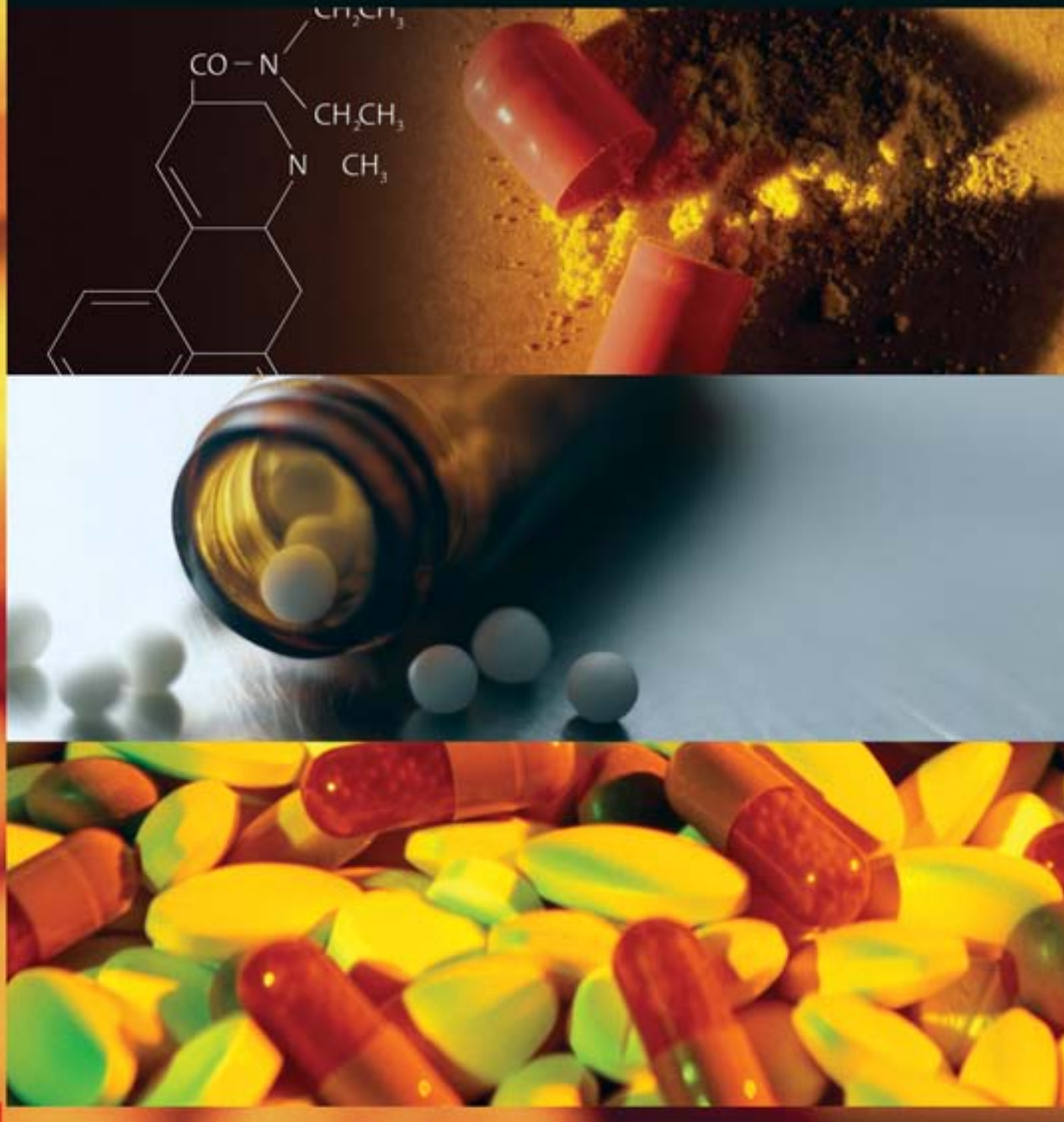
INTRODUCCIÓN A LA FARMACOLOGÍA

QUINTA EDICIÓN

HITNER NAGLE



Mc Graw Hill

Introducción a la FARMACOLOGÍA

5a. edición

Henry Hitner, Ph.D.
Professor
Department of Biomedical Sciences
Philadelphia College of Osteopathic Medicine
Philadelphia, Pennsylvania

Barbara Nagle, Ph.D.
Director of Program Planning
Medical and Pharmacy Education Director
III Associates
Bryn Mawr, Pennsylvania

Traducción:
Guillermina Féher de la Torre
Dr. Camilo de la Fuente Sandoval

http://booksmedicos.org

MÉXICO • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA
LISBOA • MADRID • NUEVA YORK • SAN JUAN • SANTIAGO • SAO PAULO
AUCKLAND • LONDRES • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI
SAN FRANCISCO • SIDNEY • SINGAPUR • ST. LOUIS • TORONTO

Director editorial: Marco Antonio Tovar Sosa
Editor sponsor: Fausto Acosta García
Editor de desarrollo: Camilo Heras Martínez
Supervisor de producción: Olga Sánchez Navarrete

NOTA

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

INTRODUCCIÓN A LA FARMACOLOGÍA

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra,
por cualquier medio, sin autorización escrita del editor.

McGraw-Hill Interamericana

DERECHOS RESERVADOS © 2007, respecto a la primera edición en español por,
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.
A subsidiary of *The McGraw-Hill Companies, Inc.*
Prolongación Paseo de la Reforma 1015
Torre A, Piso 17, Colonia Desarrollo Santa Fe,
Delegación Álvaro Obregón
C.P. 01376, México, D.F.
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. núm. 736

ISBN 13: 978-970-10-6123-7
ISBN 10: 970-10-6123-3

Translated from the fifth English edition of
Pharmacology: An Introduction,
by Henry Hitner and Barbara Nagle
Copyright © 2005 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved

ISBN 0-07-312275-0

1234567890 09865432107
Impreso en México Printed in Mexico

Contenido breve

capítulo 1 Farmacología: introducción 2
capítulo 2 Factores biológicos que afectan la acción de los medicamentos 14
capítulo 3 Farmacología geriátrica 30
capítulo 4 Revisión matemática y cálculo de dosis 39
capítulo 5 El sistema nervioso autónomo 51
capítulo 6 Medicamentos que afectan al sistema nervioso simpático 57
capítulo 7 Medicamentos que afectan al sistema nervioso parasimpático 70
capítulo 8 Medicamentos que afectan los ganglios autónomos 82
capítulo 9 Relajantes de músculos esqueléticos 87
capítulo 10 Anestésicos locales 98
capítulo 11 Introducción al sistema nervioso central 111
capítulo 12 Hipnóticos sedantes y alcohol 118
capítulo 13 Antipsicóticos y ansiolíticos 131
capítulo 14 Antidepresivos, estimulantes psicomotores y litio 143
capítulo 15 Psicotomiméticos de abuso 154
capítulo 16 Antiepilépticos 166
capítulo 17 Antiparkinsonianos 175
capítulo 18 Anestésicos generales 183
capítulo 19 Analgésicos (narcóticos) opioides 193
capítulo 20 Analgésicos no opioides, antiinflamatorios y medicamentos antigota 211
capítulo 21 Fisiología y patología cardiacas 232
capítulo 22 Glucósidos cardiacos y tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva 238
capítulo 23 Antiarrítmicos 245
capítulo 24 Antianginosos 256
capítulo 25 Diuréticos 265
capítulo 26 Antihipertensivos 279
capítulo 27 Anticoagulantes y coagulantes 288
capítulo 28 Nutrición y tratamiento 305
capítulo 29 Hipolipidémicos 321
capítulo 30 Antianémicos 332
capítulo 31 Antialérgicos y antihistamínicos 346
capítulo 32 Broncodilatadores y el tratamiento del asma 358
capítulo 33 Tratamiento de los trastornos gastrointestinales: reflujo gastroesofágico (GERD), úlceras y vómito 370
capítulo 34 Medicamentos que afectan la movilidad intestinal 397
capítulo 35 Introducción al sistema endocrino 408
capítulo 36 Esteroides suprarrenales 415
capítulo 37 Hormonas gonadales y anticonceptivos orales 427
capítulo 38 Medicamentos que afectan a las glándulas tiroides y paratiroides y la degeneración ósea 450
capítulo 39 Hormonas pancreáticas y medicamentos antidiabéticos 464
capítulo 40 Hormonas de la hipófisis posterior y otros fármacos que afectan al músculo uterino 484
capítulo 41 Agentes antibacterianos 494
capítulo 42 Fármacos antimicóticos y antivirales (SIDA) 511
capítulo 43 Fármacos antiprotozoarios y antihelmínticos 542
capítulo 44 Antisépticos y desinfectantes 556
capítulo 45 Agentes antineoplásicos 566
capítulo 46 Inmunofarmacología 576

Contenido

parte I

Conceptos generales 1

capítulo 1

FARMACOLOGÍA: INTRODUCCIÓN 2

Origen de los medicamentos 3
Terminología relacionada con los efectos medicamentosos 4
Conceptos básicos de farmacología 5
Seguridad del medicamento 7
Nomenclatura farmacológica 8
Revisión del capítulo 10

capítulo 2

FACTORES BIOLÓGICOS QUE AFECTAN LA ACCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS 14

Formas de medicamentos 15
Vías de administración 17
Absorción de los medicamentos 17
Distribución de los medicamentos 19
Metabolismo de los medicamentos 20
Eliminación de los medicamentos 20
Vida media 21
Niveles del medicamento en la sangre 21
Biodisponibilidad 21
Factores de variación individual 22
Consideraciones farmacológicas pediátricas 23
Interacciones farmacológicas 25
Terminología relacionada con el uso y abuso crónico de medicamentos 25
Revisión del capítulo 27

capítulo 3

FARMACOLOGÍA GERIÁTRICA 30

Uso de medicamentos en ancianos 31
Efectos de la edad en la respuesta a los medicamentos 33
Acatamiento a los medicamentos en ancianos 34
Revisión del capítulo 36

capítulo 4

REVISIÓN MATEMÁTICA Y CÁLCULO DE DOSIS 39

Fracciones, decimales y porcentajes 40
Cálculo de dosis 42
Sistemas de medición 42
Vigilancia de la velocidad de infusión intravenosa 46
Revisión del capítulo 48

parte 2

Farmacología del sistema nervioso periférico 50

capítulo 5

EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO 51

Organización del sistema nervioso 52
Fisiología y farmacología 52
Divisiones parasimpática y simpática 52
Revisión del capítulo 55

capítulo 6

MEDICAMENTOS QUE AFECTAN AL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO 57

Terminaciones nerviosas adrenérgicas 58
Norepinefrina comparada con epinefrina 58
Receptores adrenérgicos 58
Medicamentos adrenérgicos alfa 60
Medicamentos adrenérgicos beta 60
Dopamina 62
Bloqueadores adrenérgicos alfa 63
Bloqueadores adrenérgicos beta 65

Bloqueadores neuronales adrenérgicos 65
Revisión del capítulo 67

capítulo 7

MEDICAMENTOS QUE AFECTAN AL SISTEMA NERVIOSO PARASIMPÁTICO 70

Sistema parasimpático 71
Medicamentos colinérgicos 73
Medicamentos anticolinérgicos 76
Revisión del capítulo 79

capítulo 8

MEDICAMENTOS QUE AFECTAN LOS GANGLIOS AUTÓNOMOS 82

Medicamentos ganglionares 83
Revisión del capítulo 85

capítulo 9

RELAJANTES DE MÚSCULOS ESQUELÉTICOS 87

Indicaciones clínicas 88
Relajantes del músculo esquelético de acción periférica 88
Relajantes del músculo esquelético de acción directa 91
Relajantes del músculo esquelético de acción central 92
Revisión del capítulo 95

capítulo 10

ANESTÉSICOS LOCALES 98

Mecanismos de acción 99
Farmacología 99
Vías de administración 100
Efectos adversos 102
Aplicaciones clínicas 103
Revisión del capítulo 106

parte 3

Farmacología del sistema nervioso central 109

capítulo 11

INTRODUCCIÓN AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL 111

Partes del cerebro 112
Componentes funcionales 114
Revisión del capítulo 116

capítulo 12

HIPNÓTICOS SEDANTES Y ALCOHOL 118

Ciclo del sueño 119
Sedantes barbitúricos e hipnóticos 120
Benzodiacepinas 123
Diversos no barbitúricos 124
Alcohol 125
Revisión del capítulo 128

capítulo 13

ANTIPSICÓTICOS Y ANSIOLÍTICOS 131

Tipos de enfermedad mental 132
Antipsicóticos 132
Ansiolíticos 136
Revisión del capítulo 140

capítulo 14

ANTIDEPRESIVOS, ESTIMULANTES PSICOMOTORES Y LITIO 143

Tipos de depresión 144
Medicamentos que se utilizan para tratar la depresión 144
Revisión del capítulo 151

capítulo 15

PSICOTOMIMÉTICOS DE ABUSO 154

Alucinógenos tipo LSD 155
Estimulantes psicomotores 157

Diversos psicotomiméticos 160
Revisión del capítulo 163

capítulo 16

ANTIEPILÉPTICOS 166

Tipos de epilepsia 167
Medicamentos que se utilizan para controlar la epilepsia 168
Medicamentos que se utilizan para el tratamiento de convulsiones de ausencia 170
Tratamiento del estado epiléptico 171
Uso de antiepilépticos durante el embarazo 171
Interacciones de los antiepilépticos 171
Revisión del capítulo 172

capítulo 17

ANTIPARKINSONIANOS 175

Neurotransmisores que afectan a los ganglios basales 176
Farmacoterapia 176
Revisión del capítulo 181

capítulo 18

ANESTÉSICOS GENERALES 183

Anestesia general 184
Uso de anestésicos generales 186
Revisión del capítulo 191

capítulo 19

ANALGÉSICOS (NARCÓTICOS) OPIOIDES 193

Dolor 195
Analgésicos opioides 196
Sitio y mecanismo de acción 199
Efectos farmacológicos 199
Absorción y metabolismo 203
Efectos adversos 203
Intoxicación aguda con opiáceos 204
Antagonistas de los opioides 204
Consideraciones especiales 205
Interacciones farmacológicas 206
Revisión del capítulo 208

capítulo 20

ANALGÉSICOS NO OPIOIDES, ANTIINFLAMATORIOS Y MEDICAMENTOS ANTIGOTA 211

Inflamación 212
Analgésicos no opioides 213
Salicilatos 217
Paracetamol (acetaminofén) 220
Medicamentos útiles para el tratamiento de la gota 222
Interacciones farmacológicas 224
Revisión del capítulo 227

parte 4

Farmacología del corazón 231

capítulo 21

FISIOLOGÍA Y PATOLOGÍA CARDIACAS 232

Funcionamiento cardiaco 233
Principales enfermedades del corazón 234
Revisión del capítulo 236

capítulo 22

GLUCÓSIDOS CARDIACOS Y TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA 238

Glucósidos cardiacos 239
Terapia diurética para insuficiencia cardiaca congestiva 241
Revisión del capítulo 243

capítulo 23

ANTIARRÍTMICOS 245

Tipos de arritmias 246
Antiarrítmicos clase 1 248
Antiarrítmicos clase 2 251
Antiarrítmicos clase 3 252
Antiarrítmicos clase 4 252
Otros antiarrítmicos 253
Consideraciones especiales 253
Revisión del capítulo 254

capítulo **24**

ANTIANGINOSOS 256

Nitritos y nitratos 257
Bloqueadores beta adrenérgicos 259
Antagonistas del calcio 259
Indicaciones clínicas para antianginosos 260
Revisión del capítulo 261

parte **5**

Farmacología de los sistemas renal y vascular 263

capítulo **25**

DIURÉTICOS 265

Fisiología renal 266
Estados relacionados con la disfunción renal 268
Diuréticos osmóticos 269
Inhibidores de la anhidrasa carbónica 270
Diuréticos tiacídicos y semejantes a la tiacida 271
Diuréticos de ácido orgánico 273
Diuréticos que conservan el potasio 273
Diuréticos diversos 274
Consideraciones especiales 274
Interacciones e incompatibilidades farmacológicas 275
Sobredosis 276
Revisión del capítulo 277

capítulo **26**

ANTIHIPERTENSIVOS 279

Factores fisiológicos que controlan la presión arterial 280
Terapéutica antihipertensiva 281
Revisión del capítulo 286

capítulo **27**

ANTICOAGULANTES Y COAGULANTES 288

Coagulación 288
Mecanismo de acción anticoagulante 289
Control de la coagulación 296
Enzimas trombolíticas 299
Coagulantes/hemostáticos 300
Revisión del capítulo 302

capítulo **28**

NUTRICIÓN Y TRATAMIENTO 305

Sustancias nutritivas 306
Vitaminas 309
Vitaminas liposolubles 309
Vitaminas hidrosolubles 312
Agua corporal 314
Minerales 314
Revisión del capítulo 318

capítulo **29**

HIPOLIPIDÉMICOS 321

Metabolismo hepático y lipoproteínas 322
Control de los niveles de lípidos en sangre 323
Secuestradores del ácido biliar 324
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa 325
Hipolipidémicos diversos 326
Indicaciones clínicas 327
Contraindicaciones 327
Interacciones farmacológicas 327
Revisión del capítulo 330

capítulo **30**

ANTIANÉMICOS 332

Causas de la anemia 333
Anemia ferropriva 334
Deficiencia de cianocobalamina 336
Deficiencia de ácido fólico 338
Eritropoyetina 340
Revisión del capítulo 342

parte **6**

Medicamentos que afectan al sistema respiratorio 345

capítulo **31**

ANTIALÉRGICOS Y ANTIHISTAMÍNICOS 346

Acción de la histamina 347
Agentes antialérgicos 348

Agentes antihistamínicos 350
Revisión del capítulo 356

capítulo 32

Broncodilatadores y el tratamiento del asma 358

Enfermedades respiratorias 359
Función del sistema nervioso autónomo 360
Broncodilatadores 361
Antiinflamatorios 363
Antialérgicos 364
Mucolíticos 364
Expectorantes 364
Revisión del capítulo 365

parte 7

Farmacología del conducto gastrointestinal 369

capítulo 33

Tratamiento de los trastornos gastrointestinales: reflujo gastroesofágico (GERD), úlceras y vómito 370

Digestión y producción de úlceras 371
Tratamiento de las úlceras 373
Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD) 373
Antisecretores 376
Antiácidos 384
Sucralfato 386
Tratamiento de la emesis 387
Revisión del capítulo 393

capítulo 34

Medicamentos que afectan la movilidad intestinal 397

Funcionamiento intestinal 398
Antidiarreicos 398
Laxantes y catárticos 401
Revisión del capítulo 405

parte 8

Farmacología del sistema endocrino 408

capítulo 35

Introducción al sistema endocrino 408

Sistema endocrino 409
Usos de las hormonas 409
Revisión del capítulo 413

capítulo 36

Esteroides suprarrenales 415

Glucocorticoides 416
Mineralocorticoides 420
Consideraciones especiales 421
Interacciones farmacológicas 423
Revisión del capítulo 425

capítulo 37

Hormonas gonadales y anticonceptivos orales 427

Hormonas sexuales femeninas 428
Hormonas sexuales masculinas (andrógenos) 441
Impotencia 444
Revisión del capítulo 447

capítulo 38

Medicamentos que afectan a las glándulas tiroides y paratiroides y la degeneración ósea 450

Funcionamiento, farmacología y trastornos tiroideos 451
Hormonas paratiroideas 456
Revisión del capítulo 461

capítulo 39

Hormonas pancreáticas y medicamentos antidiabéticos 464

Función endocrina del páncreas 465
Diabetes mellitus 465

Tratamiento de la diabetes 466
Revisión del capítulo 481

capítulo 40

HORMONAS DE LA HIPÓFISIS POSTERIOR Y OTROS FÁRMACOS QUE AFECTAN AL MÚSCULO UTERINO 484

Diabetes insípida 485
Fármacos que afectan el músculo uterino 486
Tocolíticos 487
Revisión del capítulo 489

parte 9

Farmacología de las enfermedades infecciosas 493

capítulo 41

AGENTES ANTIBACTERIANOS 494

Morfología de las bacterias 495
Quimioterapia 496
Penicilinas 497
Cefalosporinas 499
Aminoglucósidos 501
Tetraciclinas 502
Sulfonamidas 503
Antibióticos macrólidos 504
Antimicrobianos fluoroquinolonas 505
Fármacos antimicrobianos diversos 505
Fármacos utilizados para tratar la tuberculosis 506
Quimioprofilaxis 507
Revisión del capítulo 508

capítulo 42

FÁRMACOS ANTIMICÓTICOS Y ANTIVIRALES (SIDA) 511

Fármacos antimicóticos 512
Enfermedades virales y fármacos antivirales 519
Fármacos antivirales 524
Interacciones farmacológicas 532
Revisión del capítulo 538

capítulo 43

FÁRMACOS ANTIPROTOZOARIOS Y ANTIHELMÍNTICOS 542

Infecciones por protozoarios 543
Paludismo 543
Disentería 547
Otras infecciones por protozoarios 548
Fármacos antihelmínticos 549
Revisión del capítulo 553

capítulo 44

ANTISÉPTICOS Y DESINFECTANTES 556

Mecanismo de acción 557
Revisión del capítulo 563

parte 10

Antineoplásicos y medicamentos que afectan al sistema inmunológico 565

capítulo 45

AGENTES ANTINEOPLÁSICOS 566

Tipos de cáncer 567
Medicamentos alquilantes 568
Antimetabolitos 569
Medicamentos antineoplásicos diversos 570
Revisión del capítulo 573

capítulo 46

INMUNOFARMACOLOGÍA 576

Sistema inmunológico 577
Medicamentos inmunosupresores 578
Medicamentos inmunoestimulantes 581
Revisión del capítulo 582

Prefacio

La farmacología es la ciencia que se ocupa del estudio de los medicamentos o fármacos. La última mitad del siglo XX fue testigo de una revolución en farmacología, una explosión de conocimientos que abrió el camino para muchas nuevas áreas de investigación. Por consiguiente, el número de medicamentos ha aumentado de manera considerable. La farmacología es un campo de información en constante cambio y crecimiento que demanda de manera continua mayor tiempo y escolaridad de quienes se encuentran en profesiones relacionadas con la salud.

El personal de las profesiones de salud y enfermería farmacéutica pasa mucho tiempo de trabajo en contacto directo con pacientes, observando, tratando y administrando los innumerables requerimientos y exigencias que conforman el cuidado efectivo y responsable del paciente. En consecuencia, es importante que los estudiantes de las profesiones relacionadas con la salud adquieran conocimientos básicos y sólidos de la farmacología, en la medida en que se relaciona con sus necesidades particulares.

Introducción a la farmacología se diseñó para diversos programas de salud que requieren conocimientos de farmacología, e intenta presentar argumentos básicos para comprender la farmacoterapia actual. La información sobre los medicamentos y el contenido de los capítulos se diseñó para que pueda aplicarse y adaptarse a muchos programas educativos diferentes.

En la mayor parte de los programas de estudio de farmacología, ésta se introduce después de los cursos básicos de anatomía y fisiología. Este libro de texto presenta los medicamentos según su aplicación terapéutica. En cada sección se exponen la fisiología pertinente y las enfermedades relacionadas, antes de proceder a la farmacología de los medicamentos. Este enfoque por sistema corporal sirve para proporcionar la información necesaria básica y refrescar la memoria de los estudiantes acerca de material recién aprendido, con lo cual comprenderá claramente la acción terapéutica de los medicamentos.

La quinta edición de, *Introducción a la farmacología* se ha actualizado por completo. Se ha hecho énfasis en la farmacoterapia actual. La descripción de cada clasificación se concentra en los mecanismos de acción del medicamento, sus principales efectos terapéuticos, indicaciones clínicas, reacciones adversas e interacciones farmacológicas. También se incluye información pertinente sobre absorción, metabolismo, eliminación y otras consideraciones especiales, cuando es necesario.

Entre los aspectos pertinentes de *Introducción a la farmacología* se encuentran capítulos sobre farmacología geriátrica, nutrición y vitaminas, así como una sección nueva sobre farmacología pediátrica. También se ha incluido un diagrama informativo acerca de las clases de medicamentos, CLASES DE MEDICAMENTOS DE UN VISTAZO, el cual se presenta al principio de cada capítulo sobre medicamentos y resume si el medicamento se expende con receta médica o sin ella, las categorías de embarazo de la FDA y las principales indicaciones clínicas para los medicamentos que se mencionan en el capítulo. También se incluyen en cada capítulo secciones tituladas Administración de medicamentos y vigilancia del paciente, para resumir información importante, así como instrucciones para el paciente. El diseño nuevo abierto y visual ha mejorado estas secciones y material auxiliar para que el estudiante retenga los conceptos importantes.

En muchos cuadros se incluyen dosis de los medicamentos. Además se proporcionan los nombres genéricos y algunos nombres comerciales de los medicamentos. Los segundos siempre se presentan en cursivas y en paréntesis. Debe hacerse hincapié en que los nombres comerciales están sujetos a cambios y omisiones constantes conforme las compañías inician o cesan la producción de un producto farmacéutico determinado.

Las revisiones de capítulo al final de cada uno proporcionan refuerzo inmediato de la terminología o los conceptos farmacológicos importantes para adquirir conocimientos. Las preguntas pertinentes clínicamente acerca de situaciones prácticas proporcionan a los estudiantes más oportunidades para practicar destrezas de pensamiento crítico. Otro aspecto es la información sobre actividades en Internet en muchos capítulos, e incluye sitios de páginas, direcciones y sugerencias para obtener información adicional sobre las enfermedades y los medicamentos que se utilizan para tratarlas.

Los estudiantes deben percatarse que un curso introductorio de farmacología es el primer paso para comprender este tema complejo. La información que adquieran sobre farmacología debe correlacionarse con otros cursos y con la experiencia clínica para proporcionar atención responsable al paciente.

Colaboradores

Judith K. Ehninger, RN, BS, CMA
Lehigh Carbon Community College

Jannie R. Adams, Ph.D., RN, BSN-MSA-HSA
Clayton College & State University

Dorothy S. Hall, RN, MSN, CST
Ivy Tech State College

Phyllis C. Caviness, RN, BSN, MED
Richmond Community College
Hamlet, NC

Edward J. Barbieri, Ph.D.
National Medical Services

Todd Kudronowicz
Wal-Mart Pharmacy

Jerry Young
El Centro-Dallas

Joan Matsukawa
University of Hawaii
Kapi'olani Community College

April Schroer
San Antonio, TX

Cheri Smith, BS
El Paso Community College

Jim Palmer, Ph.D.
Director Pharmacy Technician Program
Walters State Community College

Cindy B. Johnson, R. Ph, MSW
Arapalwe Community College
Littleton, CO

Tony Ford
Portsmouth, VA

Richelle Laipply
University of Akron
Akron, OH

Suzanne Bitters
CHI Institute
Southampton, PA

Jack L. Jansen, BSN
Medical Department Chair
Las Vegas College
Las Vegas, NV

Candy Dailey, RN, CMA
Nicolet Area Technical College
Rhinelander, WI

Crystal Celeste Contreras-Hinojosa, C. Ph. T.
South Texas Vo-Tech
McAllen, TX

Margaret Lentz, RN, BSN, CMA
Western Wisconsin Technical College
LaCrosse, WI 54601

Barbara E. Kennedy, RN C.Ph.T.
Blair College
Colorado Springs, CO

Teresa S. Frazier, MS, RN
Northeast Technology Center
Afton, KS & Pryar, OK

Sandra Schuler
Montgomery College

Mary Marks, MSN, RN-BC
Mitchell Community College
Mooresville, NC

Connie Price, RN
Center for Technical Studies
Plymouth Meeting, PA

Dr. John A. Ridlon, Ph.D.
Corinthian Colleges
San Antonio, TX

Michael Wolchonok, M.D.
Bay State College
Boston, MA

Sajona Weaver
Sinclair Community College
Dayton, OH

Claudia L. Johnson, MSN, RNC, APN
Polytech Adult Education
Woodside, DE

James Lear
National Institute of Technology
Houston, TX

Chis Crigger, CPht
Pharmacy Technician Instructor
San Antonio College

parte

1

Conceptos generales

Capítulo 1

Farmacología: introducción

Origen de los medicamentos
Terminología relacionada con los efectos medicamentosos
Conceptos básicos de farmacología
Seguridad del medicamento
Nomenclatura farmacológica

Capítulo 2

Factores biológicos que afectan la acción de los medicamentos

Formas de medicamentos
Vías de administración
Absorción de los medicamentos
Distribución de los medicamentos
Metabolismo de los medicamentos
Eliminación de los medicamentos
Vida media
Niveles del medicamento en la sangre
Biodisponibilidad
Factores de variación individual
Consideraciones farmacológicas pediátricas
Interacciones farmacológicas
Terminología relacionada con el uso y abuso crónico de medicamentos

Capítulo 3

Farmacología geriátrica

Uso de medicamentos en ancianos
Efectos de la edad en la respuesta a los medicamentos
Acatamiento a los medicamentos en ancianos

Capítulo 4

Revisión matemática y cálculo de dosis

Fracciones, decimales y porcentajes
Cálculo de dosis
Sistemas de medición
Vigilancia de la velocidad de infusión intravenosa

capítulo

1 Farmacología: introducción

Enfoque del capítulo

Este capítulo ofrece una introducción a la farmacología básica. También describe las propiedades de los medicamentos, sus orígenes, cómo actúan y la nomenclatura farmacológica.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo será capaz de:

- definir qué es farmacología y sus subdivisiones principales
- describir qué es un medicamento y explicar las diferencias entre efecto terapéutico, efecto secundario y efecto tóxico
- identificar un receptor del medicamento y describir cómo los agonistas y antagonistas interactúan con los receptores
- explicar la relación entre dosis y respuesta del medicamento, y la relación entre respuesta medicamentosa y tiempo
- explicar la seguridad de los medicamentos y el índice terapéutico
- describir tres nombres mediante los cuales se conocen los medicamentos
- enunciar dos libros de consulta conocidos sobre medicamentos

Términos clave

agonista: medicamento que se une a su receptor y produce una acción medicamentosa.

antagonista: medicamento que se une a su receptor y evita que otros medicamentos o sustancias produzcan un efecto.

contraindicaciones: situaciones o condiciones cuando no debe administrarse un medicamento determinado.

dosis: cantidad exacta de un medicamento que se administra para producir un efecto específico.

ED50 *(effective dose 50)*: dosis efectiva 50, o la dosis que producirá un efecto que es la mitad de la respuesta máxima.

efecto adverso: término general para el efecto indeseable y potencialmente dañino del medicamento.

efecto secundario: efecto del medicamento diferente al efecto terapéutico, el cual por lo general es indeseable, pero no dañino.

efecto terapéutico: efecto deseado del medicamento para aliviar un estado o síntoma de enfermedad.

efecto tóxico: efecto indeseable del medicamento que entraña intoxicación medicamentosa; puede ser muy nociva o de peligro de muerte.

farmacología: estudio de los medicamentos.

indicaciones del medicamento: los usos pretendidos o indicados de cualquier medicamento.

índice terapéutico (*therapeutic index*, TI): proporción de LD50 con respecto a ED50.

LD50 *(lethal dose 50)*: dosis letal 50, o la dosis que matará a 50% de los animales en que se prueba el medicamento.

mecanismo de acción: explicación de cómo un medicamento produce sus efectos.

medicamento: sustancia química que produce un cambio en el funcionamiento del cuerpo.



medicamento de venta por receta: medicamento para cuya compra se requiere una orden escrita o telefónica que sólo puede emitirse por un médico autorizado o bajo su dirección.

medicamento que se expende sin receta médica (*over the counter*, OTC): medicamento que se adquiere sin el servicio de un médico.

nombre de marca: nombre patentado de un medicamento que expende un fabricante específico de medicamentos.

nombre genérico: el nombre no patentado, o común, de un medicamento.

nombre químico: nombre que define la composición química de un medicamento.

potencia: medida de la fuerza o concentración de un medicamento, requerida para producir un efecto específico.

punto de acción: ubicación en el cuerpo donde el fármaco ejerce su efecto terapéutico; con frecuencia, un tipo de receptor específico.

receptor: ubicación específica en la membrana celular, o al interior de la célula, donde el medicamento se une para producir su efecto.

sustancia controlada: medicamento que tiene la posibilidad de usarse con abuso y que por ello está regulado por la ley.

INTRODUCCIÓN

La **farmacología** es el estudio de los medicamentos. Un medicamento puede ser cualquier sustancia que, cuando se administra a organismos vivientes, produce un cambio de función. Por consiguiente, las sustancias como el agua, los metales (hierro) o los insecticidas podrían clasificarse como medicamentos. Sin embargo, el término *medicamento* o *fármaco* por lo general significa la sustancia que se usa para tratar enfermedades.

La farmacología es un área muy amplia de estudio, que puede dividirse en varios temas, cada uno de los cuales es un área importante de estudio. En el cuadro 1:1 se presentan algunas de estas áreas. A lo largo de este libro, los cuadros servirán para organizar información, de modo que la farmacología de cada clase de medicamento se comprenda fácilmente.

ORIGEN DE LOS MEDICAMENTOS

Una pregunta lógica que se hace en farmacología es: "¿de dónde vienen los medicamentos?" Existen varias fuentes. En los primeros días de la medicina, la mayoría de los medicamentos eran de origen vegetal o animal. Las plantas y los organismos vivientes contienen sustancias activas que pueden aislarse, purificarse y formularse en preparados medicamentosos eficaces. Algunos ejemplos de medicamentos que se derivaban de plantas y que todavía se usan ampliamente son la morfina y la codeína, analgésicos que se obtenían de la amapola (*Papaver somniferum*); digitalis (*Digitalis purpurea*), el medicamento para el corazón, y la quinina, el medicamento contra el paludismo que se obtenía de la corteza del árbol chinchona. Recientemente se aisló

CUADRO 1:1 Principales divisiones de la farmacología

DIVISIÓN	DESCRIPCIÓN
Farmacodinámica	Estudio de la acción de los medicamentos en tejido vivo
Farmacocinética	Estudio del proceso de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los medicamentos
Farmacoterapéutica	Estudio del uso de medicamentos en el tratamiento de enfermedades
Farmacia	Ciencia de preparar y surtir medicamentos
Posología	Estudio de la cantidad de medicamento que se requiere para producir efectos terapéuticos
Toxicología	Estudio de los efectos nocivos de los medicamentos en tejido vivo

un nuevo medicamento contra el cáncer, el paclitaxel, del árbol tejo. La búsqueda de nuevos medicamentos vegetales es todavía muy activa. También es interesante que muchos de los medicamentos que se abusan, como la cocaína, marihuana, mezcalina, heroína y otros, se deriven de plantas. La mayor parte de estos medicamentos fueron usados durante cientos de años por muchas culturas diferentes en sus ceremonias religiosas y rituales. Entre los medicamentos que se obtienen de organismos vivientes se encuentran las hormonas como la insulina (del cerdo) y la hormona del crecimiento, de las glándulas pituitarias. Asimismo, los antibióticos como las cefalosporinas y aminoglucósidos se han derivado de bacterias. La historia inicial de la farmacología está llena de muchos relatos interesantes de descubrimiento y experimentación médica. Los libros de texto sobre la historia de la medicina y la farmacología son las mejores fuentes para obtener información adicional. Pese a los numerosos ejemplos de medicamentos obtenidos de plantas y de organismos vivientes, la fuente principal de medicamentos nuevos en la actualidad es la síntesis química. Además, muchas de las plantas y de los animales se sintetizan ahora químicamente en laboratorios farmacéuticos.

Terminología relacionada con los efectos medicamentosos

Otra pregunta fundamental que requiere respuesta es: "¿Qué es realmente un **medicamento**?" Todo medicamento puro es un compuesto químico con una estructura química específica. En virtud de su estructura, el medicamento tiene ciertas propiedades que por lo general se dividen en propiedades químicas y propiedades biológicas. Las propiedades de cualquier medicamento determinan los efectos que se producirán cuando éste se administre. Un dato importante para recordar es que, en el plano estructural, el cuerpo humano está compuesto en su mayor parte de células, aun cuando dichas células se encuentren sumamente organizadas en tejidos, órganos y sistemas. Por consiguiente, los medicamentos producen efectos al influir en el funcionamiento de las células.

Los farmacólogos saben que todo medicamento produce más de un efecto. Todos los medicamentos producen su efecto intencional, o **efecto terapéutico**, junto con otros efectos. Los usos terapéuticos de cualquier medicamento se conocen como **indicación del medicamento**, que significa indicaciones para su uso. El término **contraindicación** se refiere a situaciones o circunstancias en que un medicamento determinado *no* debe utilizarse. Algunos de los efectos medicamentosos, diferentes a los terapéuticos, se describen como indeseables. Estos efectos se clasifican como efectos secundarios, efectos adversos y efectos tóxicos.

Efectos secundarios

Muchos **efectos secundarios** son más fastidiosos que nocivos. La boca seca y la sedación que producen algunos antihistamínicos son ejemplo de ello. En muchos casos, los efectos secundarios de los medicamentos deben tolerarse para obtener el beneficio de la acción terapéutica del medicamento.

Efectos adversos

Los **efectos adversos** también son efectos indeseados, pero pueden ser nocivos (diarrea persistente, vómito o alteraciones del sistema nervioso central [SNC], como confusión) o pueden producir trastornos que afectan el funcionamiento de órganos vitales, como el hígado o el riñón, cuando se usan en tratamiento prolongado. La reducción de la dosis o cambiar a un medicamento alterno a menudo previene o reduce al mínimo estas consecuencias dañinas.

Efectos tóxicos

Los **efectos tóxicos**, o toxicidad, entrañan envenenamiento medicamentoso, cuyas consecuencias pueden ser extremadamente dañinas y de peligro de muerte. En estas situaciones debe interrumpirse el medicamento y en ocasiones se requiere tratamiento de apoyo y la administración de antídotos.

El término que más se usa para describir los efectos indeseables de los medicamentos es *efectos adversos*. Sin embargo, es necesario estar familiarizado con otros términos porque se usan y, cuando se emplean correctamente, describen la naturaleza y gravedad potencial de los efectos medicamentosos indeseados.

La mayor parte de los medicamentos producen tres tipos de efectos indeseados, según la dosis que se administre. Con dosis bajas, los efectos secundarios son usuales y por lo general esperados. En dosis más altas pueden surgir efectos adversos adicionales, y en dosis demasiado altas, en ocasiones ocurren efectos tóxicos que pueden ser fatales. Por consiguiente, los efectos indeseados que produce gran parte de los fármacos con frecuencia están en función de la dosis, que es la razón por la cual el conocido médico de la Edad Media, Paracelso (1493-1541), hizo la famosa declaración: "la dosis es lo que únicamente separa a un medicamento de un veneno", y podríamos añadir: "un efecto terapéutico de un efecto tóxico". El personal de cuidados de la salud pasa la mayor parte de su tiempo en contacto con pacientes. Por ello tienen la importante responsabilidad de observar los efectos indeseados de los medicamentos, reconocer los efectos secundarios que suelen esperarse e identificar y reportar los efectos adversos y tóxicos que son potencialmente peligrosos y que con frecuencia requieren atención médica.

Conceptos básicos de farmacología

Igual que en cualquier materia, los principios y conceptos fundamentes forman la base a la cual puede añadirse información adicional. La farmacología no es la excepción, y los siguientes conceptos básicos son pertinentes para cualquier medicamento.

Punto de acción

El **punto de acción** de un medicamento es la ubicación en el cuerpo donde el medicamento ejerce su efecto terapéutico. Aunque se desconoce el punto de acción de algunos fármacos, se ha determinado el de la mayor parte. Por ejemplo, el punto de acción del ácido acetilsalicílico para reducir fiebre es en una región del cerebro que se denomina hipotálamo. El centro regulador de temperatura, que se encuentra al interior del hipotálamo, controla y mantiene la temperatura corporal. El ácido acetilsalicílico altera la actividad del hipotálamo para disminuir la temperatura corporal. A lo largo de este libro se presentará el punto de acción de un medicamento cuando se conozca o sospeche.

Mecanismo de acción

El **mecanismo de acción** explica cómo un medicamento produce sus efectos. Los agentes anestésicos locales, por ejemplo, producen pérdida de sensación de dolor al interrumpir la conducción nerviosa en los nervios sensoriales. Para que los impulsos nerviosos sean conducidos, deben pasar iones de sodio a través de la membrana nerviosa. Los anestésicos locales se adhieren a la membrana nerviosa y evitan el paso de iones de sodio. En consecuencia, los impulsos nerviosos sensoriales del dolor no se dirigen a los centros de dolor en el cerebro. Conocer el mecanismo de acción de los medicamentos es esencial para comprender por qué los medicamentos producen sus efectos.

Punto del receptor

Por lo general se considera que la acción del medicamento comienza después de que el fármaco se ha adherido a alguna membrana celular. En el caso de algunos fármacos y de algunas sustancias normales del cuerpo, parece haber una ubicación específica en ciertas células. Esta región se conoce como el punto del **receptor**. La adhesión, o unión, de un medicamento a sus receptores inicia una serie de cambios celulares que se conocen como acción medicamentosa.

Cuando el punto específico del receptor de un medicamento se conoce, ese punto de receptor se transforma en el punto de acción para ese fármaco determinado. La morfina, un analgésico, es un ejemplo de un medicamento que se piensa se adhiere a receptores específicos. Los receptores de la morfina se localizan en el cerebro y se conocen como receptores de morfina u opioides. Cuando la morfina se une a sus receptores, produce cambios en la célula que reducen la percepción de dolor. Existen muchos receptores farmacológicos diferentes, y se describirán en los capítulos correspondientes.

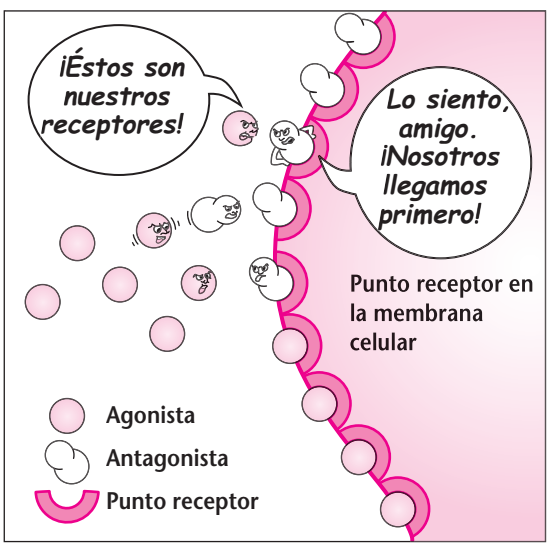
Agonistas y antagonistas

Los medicamentos que se unen a receptores específicos y producen una acción medicamentosa reciben el nombre de **agonistas**. La morfina es ejemplo de un agonista. Los medicamentos que se unen a receptores específicos, pero que no producen una acción medicamentosa, reciben el nombre de **antagonistas**.

Los antagonistas también se conocen como bloqueadores. Los antagonistas por lo general se unen a los receptores y evitan que otros medicamentos o sustancias corporales produzcan un efecto. Naloxona, un antagonista de la morfina, se administra para prevenir, o antagonizar, los efectos de la morfina en casos de sobredosis de morfina. Existen muchos ejemplos en farmacología en los que se utilizan antagonistas para evitar que otras sustancias ejerzan un efecto.

Cuando se administran agonistas y antagonistas juntos, compiten entre sí por un punto de receptor. Este efecto se conoce como antagonismo competitivo. La cantidad de acción medicamentosa resultante depende de cuál medicamento (el agonista o antagonista) ocupa el mayor número de receptores. La acción de un agonista y un antagonista se ilustra en la figura 1:1.

FIGURA 1:1 Antagonismo competitivo en funcionamiento



Curva de respuesta a la dosis

Un principio fundamental de farmacología es que la respuesta a cualquier medicamento depende de la cantidad de medicamento administrado. Este principio se conoce como la relación entre dosis y respuesta. La **dosis** es la cantidad exacta de un medicamento que se administra para producir un efecto específico. Este efecto se conoce como respuesta. Cuando la relación entre dosis y respuesta se grafica, se denomina curva de respuesta a la dosis.

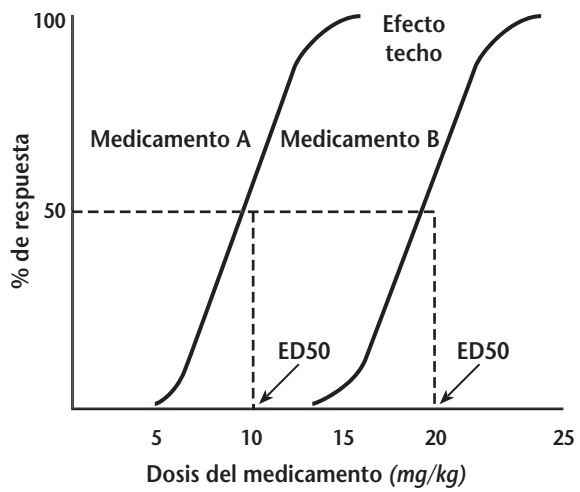
En la figura 1:2 se ilustra la apariencia de una curva típica de respuesta a la dosis para dos medicamentos similares. La característica principal de la relación dosis-respuesta es que la respuesta del medicamento es proporcional a la dosis. Conforme aumente la dosis, lo mismo hará la magnitud de la respuesta. Con el tiempo suele obtenerse una respuesta máxima (100% de respuesta), y los incrementos adicionales en la dosis no producirán mayor efecto. Este punto en la gráfica se conoce como el efecto techo, el cual refleja el límite que tienen algunas clases de medicamentos para producir un efecto particular. Por encima de cierta dosis, no se observa un aumento ulterior en el efecto. Las dosis superiores a las que se necesitan para producir el efecto techo por lo general causan otros efectos indeseables, con frecuencia tóxicos. Los medicamentos que se encuentran en una clase de fármacos y que son más potentes que otros medicamentos en la misma clase producen el efecto techo a menos dosis, pero no "elevan el techo". Los medicamentos que continúan ocasionando un efecto aumentado mientras se incrementa la dosis no tienen efecto techo.

La curva graduada de respuesta a la dosis se utiliza para evaluar la respuesta medicamentosa de diferentes fármacos. En la curva graduada, los aumentos en la dosis medicamentosa se grafican contra los incrementos en la respuesta al medicamento. Por ejemplo, las curvas de dosis-respuesta se usan para comparar la potencia de fármacos similares. **Potencia** es la medida de la fuerza o concentración que se requiere para que un medicamento produzca un efecto específico. La dosis que producirá un efecto que es la mitad de la respuesta máxima se conoce como dosis efectiva 50 o **ED50**.

La ED50 se usa para comparar la potencia de medicamentos que producen la misma respuesta. En la figura 1:2, la ED50 del medicamento A es 10 mg, en tanto que la del B es 20 mg. Por tanto, el medicamento A es doblemente potente que el B. Se necesita el doble de concentración del B para producir la misma respuesta que la del A.

Las curvas de respuesta a las dosis cuánticas (conocidas como "de todo o nada") se utilizan para mostrar el porcentaje de una población humana o animal que respondió a una dosis específica. Esta información es importante para determinar las dosis que se recomiendan para varios tratamientos. Las curvas de dosis-respuesta cuánticas requieren conocimiento de estadística matemática que trasciende el alcance de este libro de texto.

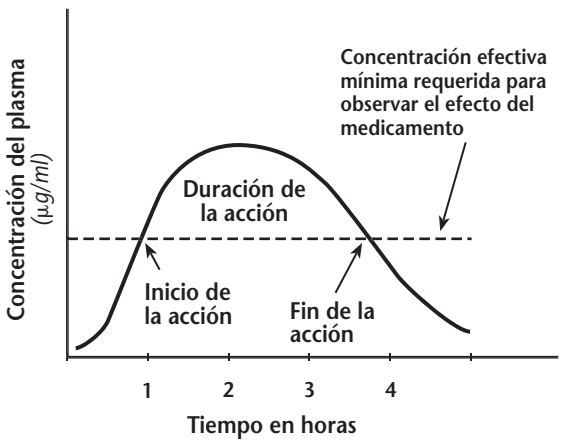
FIGURA 1:2 La curva característica de respuesta a la dosis



Curva de respuesta y tiempo

La relación entre la respuesta al medicamento y el tiempo (duración de acción) se conoce como relación entre respuesta y tiempo. La duración de acción es la longitud de tiempo que el fármaco continúa produciendo su efecto. La mayor parte de los medicamentos producen efecto a lo largo de un periodo relativamente constante. Cuando la relación entre tiempo y respuesta se grafica, se conoce como la curva de respuesta y tiempo. En la figura 1:3 se ilustra cómo se ve la curva típica de respuesta y tiempo. En este ejemplo, la respuesta al medicamento que se

FIGURA 1:3 La curva característica de respuesta y tiempo



mide es la concentración de plasma del medicamento. Después de la administración del fármaco, se requiere cierto tiempo antes de que el medicamento produzca un efecto observable.

El momento de la administración del fármaco al primer efecto observable recibe el nombre de inicio de acción. La respuesta al medicamento continuará tanto tiempo como haya una concentración eficiente del medicamento en el punto de acción. Conforme se metabolice y elimine, la respuesta disminuirá gradualmente, porque el nivel del fármaco se reduce. Con el tiempo, la respuesta ya no se observará. Las curvas de respuesta y tiempo se utilizan para predecir la frecuencia a la que debe administrarse el medicamento para mantener una respuesta eficaz a éste.

Seguridad del medicamento

La Food and Drug Administration (FDA), institución federal de Estados Unidos, ha establecido lineamientos que rigen la aprobación y uso de todos los medicamentos. Cada fármaco debe cumplir dos requisitos principales antes de ser aprobado para uso en humanos: eficacia (prueba de efectividad) y seguridad. El medicamento debe ser eficaz en el estado patológico para el cual se aprobó. Los medicamentos aprobados deben satisfacer criterios específicos de seguridad, determinados por amplias pruebas en animales y pruebas controladas en humanos. Como se mencionó, la dosis separa los efectos terapéuticos de los efectos tóxicos.

NOTA PARA EL PROFESIONAL DE CUIDADOS DE LA SALUD

Todos los medicamentos actúan como venenos si se toman en exceso. La dosis es lo único que deslinda un efecto terapéutico de un efecto tóxico. El objetivo de la farmacoterapia es seleccionar una dosis que se encuentre en el rango terapéutico y evitar dosis que producen toxicidad. Esta tarea no es sencilla, porque muchos factores influyen en la cantidad de medicamento que llega a su sitio de acción. Estos elementos, como vía de administración, absorción y metabolismo del fármaco, se describirán en el capítulo 2, Factores biológicos que afectan la acción de los medicamentos.

La seguridad de los medicamentos ha recibido mucha atención en la actualidad, y es una causa constante de preocupación y debate porque el público está más consciente de los peligros de los medicamentos. Para que su uso sea aprobado en humanos, el fármaco debe someterse a varios años de pruebas en animales y evaluaciones. Es necesario utilizar varias especies animales para evaluar la eficacia y la toxicidad del medicamento. Una de las primeras pruebas que se realiza es la dosis letal 50 o **LD50**, la cual, como se mencionó, es la dosis que matará a 50% de los animales probados. Los resultados de la LD50 y de otras pruebas permiten predecir la seguridad del medicamento.

Índice terapéutico

El **índice terapéutico (*therapeutic index*, TI)** es la proporción de LD50 con respecto al ED50 del fármaco, y proporciona una estimación de la seguridad relativa del medicamento. La ecuación se expresa como:

$$TI = LD50/ED50 = 1\ 000\ mg/100\ mg = 10$$

En este ejemplo, el índice terapéutico es 10. Este índice indica que se requiere 10 veces tanto medicamento para producir un efecto letal en 50% de los animales como la que se necesita para producir el efecto terapéutico en 50% de los animales. El índice terapéutico sólo se usa en estudios en animales para determinar los niveles de dosis para otros procedimientos de prueba. El objetivo de la terapia farmacológica es lograr efectos terapéuticos en todos los individuos sin producir efectos dañinos.

Efectos adversos

Todos los medicamentos producen efectos adversos y efectos tóxicos si se toman en exceso. La mayor parte de los efectos adversos dependen de la dosis, es decir, a mayor dosis, mayores las posibilidades de producir un efecto adverso. Algunos tejidos se ven afectados con más frecuencia que otros. Los medicamentos que se toman por vía oral pueden causar náuseas, vómito y diarrea por irritación gastrointestinal (GI). El hígado, los riñones, el cerebro y el sistema cardiovascular pueden sufrir efectos adversos porque estos órganos se encuentran expuestos a las concentraciones más altas del medicamento. Los fármacos que producen defectos congénitos, como la talidomida, son teratógenos conocidos. Los que estimulan el crecimiento de tumores cancerosos se conocen como carcinógenos.

Hay unos cuantos efectos adversos que no dependen de la dosis, los cuales, como idiosincrasia medicamentosa y alergia a los medicamentos, se determinan por variaciones individuales. Aunque todos los seres humanos son básicamente similares, puede haber variaciones menores en algunas enzimas u otras proteínas corporales que producen cambios en el metabolismo del fármaco, lo cual produce a su vez respuestas inusuales a un medicamento determinado. La reacción individual a un fármaco con respuesta inusual o inesperada se conoce como idiosincrasia.

La alergia a los medicamentos ocurre cuando un individuo se torna sensible a un fármaco particular y produce anticuerpos contra ese fármaco (antígenos). La administración subsecuente de ese medicamento causa una reacción de antígeno-anticuerpo. Estas reacciones, en el caso de los medicamentos, por lo general hacen que se libere histamina de las células que se conocen como mastocitos. La histamina ocasiona los síntomas característicos de la alergia, como erupciones, urticaria, prurito, secreción nasal, hipotensión y broncoconstricción.

En caso de reacciones alérgicas notables, los síntomas pueden ser tan graves que puede ocurrir la muerte. El término *anafilaxia* se utiliza para describir estas notables reacciones alérgicas.

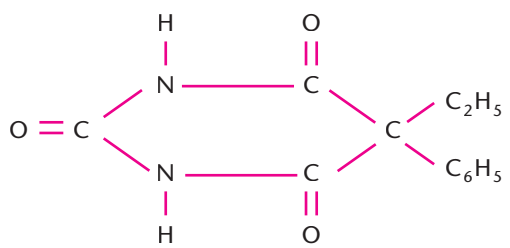
Nomenclatura farmacológica

Todos los medicamentos son sustancias químicas, y muchos tienen **nombres químicos** largos. Por consiguiente, todos los fármacos reciben un nombre más corto, que se conoce con el nombre de patente, y que suele ser una contracción del nombre químico. El nombre que no es de patente por lo general se denomina **nombre genérico**.

Cuando una compañía farmacéutica pone a la venta un medicamento, le da un tercer nombre, conocido como nombre de patente o **nombre de marca**. Debido a que varias compañías farmacéuticas pueden poner a la venta el mismo fármaco genérico, puede haber diferentes marcas para cualquier medicamento determinado. En la figura 1:4 aparecen tres nombres para un medicamento que se prescribe comúnmente.

Los fármacos también se dividen en medicamentos de venta por receta y medicamentos que se expenden sin receta médica. Los **medicamentos de venta por receta** requieren una orden escrita o telefónica (la receta), que sólo puede emitir un médico, dentista o veterinario autorizado, o bajo orden de éste. La receta es un documento legal que contiene instrucción para el farmacéutico, quien está autorizado a distribuir medicamentos con prescripción. Los **fármacos que se expenden sin receta médica** (*over-the-counter drugs*, **OTC**), como ácido acetilsalicílico, antiácidos, remedios para el resfriado, se adquieren en cualquier parte y no precisan de los servicios de un médico o farmacéutico.

FIGURA 1:4 Nomenclatura de los fármacos



Nombre químico: ácido 5,5-feniletilbarbitúrico
Nombre no patentado: fenobarbital
Nombre patentado: Solfoton (nombre de marca)

Textos de consulta sobre medicamentos

Las bibliotecas médicas, de hospitales y de instituciones educativas que proporcionan estudios de medicina por lo general cuentan con uno o más libros de consulta sobre medicamentos que proporcionan información sobre los distintos fármacos.

The United States Pharmacopeia/National Formulary (USP/NF) es la lista oficial de medicamentos que reconoce el gobierno de Estados Unidos. Proporciona información de las propiedades físicas y químicas de los medicamentos. Se revisa cada cinco años y los fabricantes de fármacos lo utilizan principalmente para garantizar que su producción cumple con los estándares oficiales del gobierno.

The Physician's Desk Reference (PDR®) es el libro de consulta de mayor uso en Estados Unidos por médicos, farmacéuticos y enfermeras para obtener información sobre el uso de medicamentos en el ejercicio de la medicina. Se actualiza anualmente y proporciona información sobre indicaciones de uso, dosis y administración, contraindicaciones y reacciones adversas. Es importante aprender a buscar información en este libro.

Drug Facts and Comparisons (F&C) es un índice de hojas sueltas y servicios de información de fármacos al que se encuentran suscritas la mayor parte de las bibliotecas médicas. La información y la inclusión de nuevos medicamentos se actualizan cada mes. Este índice ofrece la información más reciente de manera periódica.

La United States Pharmacopeial Convention, Inc., publica una serie de volúmenes bajo el título general de United States Pharmacopeia Dispensing Information (USP DI, "Información de Distribución de Farmacopea de Estados Unidos"), que se actualiza anualmente. El volumen I, Información sobre Medicamentos para el Profesional de Cuidados de la Salud *(Drug Information for the Health Care Professional)*, proporciona información a fondo sobre medicamentos que se expenden con receta médica y sin ella, y complementos nutritivos. El volumen II, Consejos para el Paciente (*Advice for the Patient*), proporciona información para el paciente, como su nombre lo dice.

Drug Information–American Hospital Formulary Service (Información sobre Medicamentos, Servicio Formulario del Hospital), ofrece información detallada sobre los medicamentos, los cuales se organizan de acuerdo con su uso y clasificación terapéutica. Se actualiza anualmente.

Entradas de capítulos

En los capítulos que tratan sobre medicamentos terapéuticos aparecerá un diagrama en la primera

página del capítulo, cuyo propósito es ofrecer información importante visualmente rápida acerca de los medicamentos de los que se habla en ese capítulo. La información presentada indica al lector si los medicamentos se expenden con o sin receta médica o con una combinación de ambos. Además identifica cuál Categoría de Embarazo de la FDA (véase cap. 2) se ha designado para el uso de estos fármacos durante el embarazo. Por último, se presentan las indicaciones clínicas generales para los medicamentos presentados en el capítulo. En el caso de que los medicamentos individuales difieran de los principales fármacos representativos, las excepciones se identificarán en el diagrama.

Ley de sustancias controladas

La Ley Federal Integral de Prevención y Control del Abuso Farmacológico de 1970 tiene por objeto regular la distribución de los medicamentos que tienen el potencial de abusarse. Estas **sustancias controladas** se asignan a una de cinco listas, según su utilidad médica y el potencial de que se abuse de ellas. En el cuadro 1:2 se describen las listas y se incluyen ejemplos de algunas sustancias controladas.

CUADRO 1:2

Listas de medicamentos definidos en la Ley Federal Integral de Prevención y Control del Abuso Farmacológico

LISTA	DEFINICIÓN	MEDICAMENTOS CONTROLADOS
Lista I	Medicamentos con potencial elevado de abuso y sin uso médico aceptado	Heroína, alucinógenos, marihuana. Estos medicamentos no deben recetarse
Lista II	Medicamentos con potencial elevado de abuso y uso médico aceptado	Narcóticos (morfina y codeína pura), cocaína, anfetaminas, barbitúricos de acción corta. No se pueden surtir de nuevo sin una nueva receta médica escrita por el médico.
Lista III	Medicamentos con potencial moderado de abuso y uso médico aceptado	Barbitúricos de acción moderada e intermedia, glutetimida, preparados que contengan codeína más otro medicamento. Se requiere receta médica. Pueden surtirse nuevamente cinco veces en el transcurso de seis meses, con autorización médica.
Lista IV	Medicamentos con potencial bajo de abuso y uso médico aceptado	Fenobarbital, hidrato de cloral, antiansiolíticos (*Librium*, *Valium*). Se requiere receta médica. Pueden surtirse nuevamente cinco veces en el transcurso de seis meses, con autorización médica.
Lista V	Medicamentos con potencial limitado de abuso y uso médico aceptado	Narcóticos que se usan en cantidades limitadas para propósitos antitusivos y antidiarreicos. El medicamento sólo lo puede expender un farmacéutico registrado. El comprador debe tener 18 años de edad y mostrar identificación.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Relacione la definición en la columna izquierda con el término adecuado de la columna derecha.

___ **1.** El estudio de la cantidad de medicamento que se requiere para producir efectos terapéuticos.

___ **2.** El estudio de los efectos dañinos de los medicamentos en tejido vivo.

___ **3.** El estudio de la acción de los medicamento en tejido vivo.

___ **4.** El estudio de los medicamentos.

___ **5.** La ciencia de preparar y surtir medicamentos.

___ **6.** El estudio de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de medicamentos.

___ **7.** El estudio del uso de medicamentos para tratar enfermedades.

a. farmacodinámica
b. farmacocinética
c. farmacología
d. farmacoterapéutica
e. posología
f. farmacia
g. toxicología

Responda las siguientes preguntas.

8. Defina qué es un medicamento. _____

9. Diga cuáles son las diferencias entre efecto terapéutico, efecto adverso y efecto tóxico. _____

10. ¿Cuál es la diferencia entre punto de acción y mecanismo de acción? _____

11. ¿Cuál es la relación entre ED50, LD50 e índice terapéutico? _____

12. Explique la diferencia entre un medicamento que se expende con receta, uno que se expende sin receta y una sustancia controlada. _____

13. Explique la diferencia entre idiosincrasia y alergia a medicamentos. _____

14. Escriba un párrafo breve que describa los términos *punto de receptor*, *unión*, *acción medicamentosa*, *agonista*, *antagonista* y *antagonismo competitivo*. _____

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas.

1. Examine una copia del *Physicians' Desk Reference (PDR®)*. Al principio del libro se observan diferentes páginas de colores. Describa brevemente la información que se encuentra en las páginas blancas, rosadas y azules. ¿Qué utilidad tiene la información en las páginas grises lustrosas? _____

2. Consulte el anticongestivo popular, seudoefedrina, en las páginas rosadas del *PDR®*. ¿Qué puede concluirse con base en los nombres de marcas disponibles? _____

3. ¿Qué es una curva de respuesta a la dosis y qué información proporciona? _____

4. ¿Cuál es la importancia de la curva de respuesta y tiempo? ¿Con qué frecuencia debe administrarse un medicamento al día si se elimina en 4 horas? ¿En 24 horas? _____

5. Es interesante que un medicamento puede producir un efecto terapéutico y un efecto secundario indeseado en una situación, y que el mismo efecto secundario se considere terapéutico en otra situación. Explique este fenómeno usando el medicamento prometazina (*Phenergan*) como ejemplo. _____

6. Obtenga una copia de *Drug Facts and Comparisons* (F&C) de su facultad o biblioteca. Se encuentra dividido en varias secciones, pero hay cinco que son las que más se usan. Examine cada sección y explique brevemente cómo sería útil en su campo de trabajo. _____

a. Tabla de contenidos _____

b. Localizador de colores _____

c. Índice de localizador de colores _____

d. Capítulos, divididos en secciones por clasificación de medicamentos _____

e. Índice _____

7. Consulte el *F&C*. Lea la introducción, incluida la información de cómo utilizar la lista de productos, y responda las siguientes preguntas.

a. ¿Dónde encontraría el estado de distribución de un producto? _____

b. ¿Dónde encontraría la información para recetar el producto? _____

c. Explique qué es *índice de costos*, cómo se usa y cómo esta información se utilizaría en su campo de trabajo. _____

8. Si necesitara encontrar información acerca de un producto específico, ¿sería más sencillo consultarla en el capítulo correspondiente de un libro o usar el índice al final del mismo? _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice sus habilidades de pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas.

1. Obtenga una copia del *PDR*® de su facultad, unidad de enfermería o clínica y consúltelo para hacerle un poco de investigador. Encuentre los medicamentos que solucionan los siguientes "misterios médicos".

a. Daniel está tomando los medicamentos *Mephyton, Biaxin* y *Entex LA* para su enfermedad celiaca crónica y sinusitis aguda. Recientemente se le recetó *Coumadin* para trombosis y no ha tenido ningún efecto terapéutico. El médico de Daniel sospecha que es un caso de antagonismo farmacológico. ¿Cuál medicamento está tomando Daniel que sea antagonista con el *Coumadin*? _____

b. El abuelo de María acaba de regresar del médico con una receta para *Vaseretic* y ya olvidó para qué se supone que debe tomarla. Explique qué es este medicamento, sus indicaciones y sus efectos adversos más comunes. _____

c. Se recetó *Vibra-Tabs* a la joven esposa de Guillermo para una infección respiratoria. Guillermo le pregunta qué es este medicamento y si no hay peligro de que su esposa lo tome, porque tal vez esté embarazada. ¿Es seguro? _____

2. Suponga que su patrón le ha pedido que le ayude a detectar si hay pacientes con problemas potenciales de consumo de medicamentos que se expenden con receta médica. Busque en el *PDR*® los siguientes medicamentos que suelen prescribirse y que requieren receta médica para adquirirse y anote la información que se le pide en los espacios en blanco.

a. *Indocina*. ¿Qué le indicaría que el paciente exhibe efectos adversos a este medicamento? _____

b. *Bicilina*. Describa los síntomas del paciente que es alérgico a este medicamento. _____

c. *Depakote*. ¿Para quiénes se contraindica este medicamento? _____

Consulte el F&C para responder las siguientes preguntas.

3. a. Un paciente le llama para decir que encontró una tableta suelta en el tapete. Necesita que usted le ayude a identificarla. La describe como una tableta azul pequeña, con la figura de un corazón recortada del centro. Hay algo escrito en la tableta, pero está demasiado pequeño para permitirle leerlo. ¿Qué es este medicamento? _____

b. Una paciente le llama con un problema menor. Mientras viajaba, se revolvieron sus medicamentos. Necesita tomar su tableta de *Cordarone* pero no está segura cuál sea. ¿Se la podría describir? _____

4. a. Un médico desea saber qué productos existen en el mercado para elevar la glucosa y si requieren receta médica. Busque en la sección de hormonas y localice estos productos. Anote los productos disponibles, su potencia, presentaciones y estado. _____

b. Un médico desea saber cuáles son las presentaciones y la potencia de *Imitrex*. Consulte el índice, localice el medicamento y anote las presentaciones disponibles, la potencia y los tamaños del paquete. _____

5. Sarah Roberts tiene daño hepático debido a antecedentes de abuso de alcohol. Está tomando 400 mg de carbamazepina, tres veces al día. ¿Puede tomar acetaminofeno sin peligro para sus cefaleas crónicas? _____

Conexión en Internet

Hay varios sitios en Internet que proporcionan información farmacológica. Uno de ellos es **Rx List** (http://www.rxlist.com), el cual contiene información y monografía de los mejores 200 medicamentos, basados en recetas expedidas, en Estados Unidos. Cuando llegue al sitio web oprima el encabezado *Top 200*. ¿Cuál fue el mejor medicamento en 2003? Oprima el encabezado de este medicamento y explore la información presentada. Observe el número de diferentes nombres de marca bajo el cual se expende este medicamento. Seleccione otro medicamento con el que se encuentre familiarizado y explore la información. Este sitio de Internet puede ser útil durante el curso cuando necesite información adicional.

Otro sitio pertinente es el de la **Food and Drug Administration** (http://www.fda.gov). Contiene temas sobre alimentos, cosméticos, fármacos para animales y humanos, y tabaco. Oprima algunos de los encabezados para familiarizarse con la FDA.

Lecturas adicionales

Liang, B.C. 2002. The drug development process I: Drug discovery and initial development. *Hospital Physician* 38(1):18.

capítulo

2

Factores biológicos que afectan la acción de los medicamentos

Enfoque del capítulo

Este capítulo propone una descripción de los principios básicos de la farmacocinética, que es el estudio de lo que sucede una vez que se administra un medicamento. Asimismo, describe cómo las diferentes formas de dosis, las variaciones individuales, las interacciones medicamentosas y la dependencia al medicamento afectan la respuesta al mismo.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar este capítulo, usted podrá:

- enumerar las diferentes presentaciones de productos farmacéuticos y las vías por las cuales se administran
- explicar los procesos de la farmacocinética
- identificar cómo la vida media del medicamento, el nivel en sangre y la biodisponibilidad se relacionan con la respuesta a éste
- describir diversos factores de variación individual que pueden alterar la respuesta al medicamento
- comprender los factores farmacológicos que se relacionan con la administración pediátrica de medicamentos
- definir los diferentes tipos de interacción medicamentosa
- explicar la terminología básica de la administración crónica de fármacos y la dependencia a éstos

Términos clave

absorción del medicamento: entrada del medicamento al torrente sanguíneo a partir de su punto de administración.

administración oral: vía de administración del medicamento por la boca, mediante la deglución.

administración parenteral: vía de administración del medicamento que no incluye al conducto gastrointestinal (GI).

biodisponibilidad: porcentaje de dosis del medicamento que se absorbe.

distribución farmacológica: paso del medicamento de la sangre a los tejidos y a los órganos del cuerpo.

dosis de carga: la dosis inicial del medicamento que se administra rápidamente para alcanzar concentraciones terapéuticas del fármaco.

dosis de mantenimiento: la dosis que se administra para mantener los niveles sanguíneos del medicamento dentro del rango terapéutico.

drogadicción: estado de abuso de medicamentos y dependencia a éstos, que se caracteriza por comportamiento compulsivo.

farmacodependencia: estado de subordinación al uso de un medicamento determinado, que se caracteriza como una dependencia física, psicológica, o ambas.

inducción enzimática: aumento de la cantidad de enzimas que metabolizan fármacos, después de la administración repetida de determinados medicamentos.

inhibición enzimática: inhibición de las enzimas que metabolizan fármacos por determinados medicamentos.

inyección intramuscular (IM): vía de administración del medicamento, el cual se inyecta en los músculos del glúteo o deltoides.

inyección intravenosa (IV): vía de administración del medicamento, el cual se inyecta directamente en la vena.

metabolismo de primer paso: metabolismo del medicamento que ocurre después de la absorción oral, a partir del conducto gastrointestinal.

sistema metabolizador microsómico de medicamentos: conjunto de enzimas que se localizan principalmente en el hígado, y cuya función es metabolizar (biotransformar) los medicamentos.



tolerancia medicamentosa: disminución del efecto del fármaco, que ocurre después de la administración repetida de éste.

variación individual: diferencia en los efectos de los medicamentos y las dosis de éstos de una persona a otra.

vida media: tiempo requerido para que el cuerpo elimine la mitad de la dosis del fármaco que se absorbió (porcentaje de biodisponibilidad).

INTRODUCCIÓN

El conocimiento común de que "no hay dos personas exactamente idénticas" se aplica de manera adecuada a los efectos que producen los medicamentos. Un fármaco idéntico y una dosis idéntica pueden producir una respuesta intensa en una persona y ningún efecto visible en otra. La razón principal de estas diferencias es la **variación individual**, la cual es resultado de diversos elementos, cualesquiera de los cuales puede influir en la respuesta farmacológica al medicamento. Asimismo, existen factores que determinan con cuánta rapidez llega el fármaco a su punto de acción (receptores), cuánto tiempo permanece ahí, y cuánto tiempo le toma al cuerpo eliminarlo. Estas importantes consideraciones farmacológicas se comprenden al examinar los elementos biológicos que afectan la acción del medicamento.

Uno de los elementos que afecta esta acción es la vía de administración, la cual determina la velocidad de absorción del medicamento. La **absorción del medicamento** se refiere al ingreso del fármaco en el torrente sanguíneo, desde donde se distribuirá (**distribución del medicamento**) a los diversos tejidos del cuerpo. La intensidad y la duración de la acción del fármaco dependen principalmente de la velocidad del metabolismo del medicamento y de su eliminación. En la figura 2:1, de la página 16, se observan las interrelaciones de estos procesos.

La variación individual es ocasionada por una gran variedad de componentes físicos y psicológicos, que incluyen diferencias de edad, sexo y peso, variación genética, estado emocional, expectativas del paciente (efecto placebo) y la presencia de otros estados de enfermedad (patología) o de otros medicamentos. En este capítulo se describirá lo que le sucede a un fármaco, desde el momento de su administración hasta su eliminación del cuerpo. La interacción entre los diversos factores biológicos determina la respuesta real al medicamento.

FORMAS DE MEDICAMENTOS

Los medicamentos se preparan de diversas maneras para su administración. Las propiedades físicas y químicas de cada fármaco por lo general determinan cuál presentación será la más efectiva. Además del medicamento en sí, la mayor parte de los productos farmacéuticos contienen otros ingredientes que facilitan la administración y absorción del fármaco. Las preparaciones siempre deben tomarse exactamente como se recetan. A continuación se describen algunas de las presentaciones y preparaciones más comunes.

Preparaciones acuosas

Los jarabes son las preparaciones acuosas que suelen usarse, y son soluciones de agua y azúcar, a las cuales se añade el medicamento. Añadir agentes saborizantes elimina el sabor amargo de muchos fármacos.

Preparaciones alcohólicas

Los elíxires, licores, tinturas y extractos son medicamentos disueltos en diversas concentraciones de alcohol, por lo general en el rango de 5 a 20 por ciento.

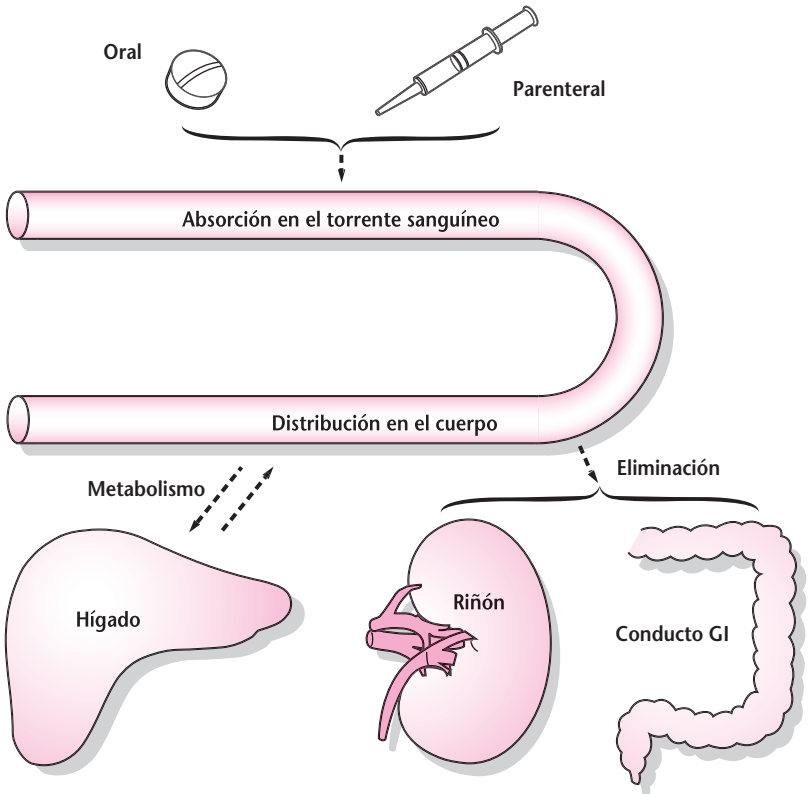
Preparaciones sólidas y semisólidas

El tipo sólido de preparación es el más común. Existen varios tipos distintos para propósitos diferentes.

Polvos

Los polvos son medicamentos, o extractos de éstos, que se secan y se muelen en partículas finas.

FIGURA 2:1 Desplazamiento del medicamento en el cuerpo



Tabletas

Las tabletas son polvos de fármaco que se han comprimido en una forma conveniente para deglutirse. Por lo general se desintegran en el estómago más rápido que otras preparaciones sólidas.

Pastillas y grageas

Estas tabletas aplanadas se deben disolver en la boca, y en general se utilizan para resfriados y garganta irritada.

Cápsulas

Las cápsulas de gelatina permiten administrar polvos o líquidos farmacológicos. Se disuelven en el estómago, donde se libera el medicamento.

Productos de liberación retardada

Por lo regular son tabletas o cápsulas que se tratan con un recubrimiento especial para que las diversas porciones del fármaco se disuelvan a velocidades diferentes. Estos productos con frecuencia contienen el equivalente a dos o tres unidades de una sola dosis, y están diseñados para que el medicamento surta efecto durante un periodo prolongado.

Productos de recubrimiento entérico

Algunos fármacos son muy irritantes para el estómago, y al mismo tiempo los jugos gástricos del estómago pueden impedir el funcionamiento de ciertos medicamentos. Para estos casos, la tableta o cápsula es recubierta con una sustancia resistente al ácido, que sólo se disolverá en las partes menos ácidas del intestino. Estos productos deben tomarse con agua, cuando el estómago está vacío, una o dos horas antes de los alimentos.

Supositorios

Son medicamentos mezclados con una sustancia (mantequilla de cacao) que se disuelven a la temperatura corporal. Se introducen en el recto, la uretra o la vagina.

Ungüentos

Los ungüentos o pomadas son sustancias suaves y aceitosas (vaselina o lanolina) que contienen un fármaco que se aplica en la piel, o en el ojo en el caso de los ungüentos oftálmicos.

Productos transdérmicos

Se administran mediante un sistema de vendas o parches. El fármaco se libera de la venda o del parche y se absorbe a través de la piel, para ingresar en la circulación sistémica. Este método proporciona una fuente continua del medicamento durante 24 horas o más. La nitroglicerina, el estrógeno y la clonidina son medicamentos disponibles en esta presentación.

Vías de administración

Administración oral

Las vías más comunes de administración de fármacos son la oral (PO) y la parenteral. La **administración parenteral** incluye cualquier vía que no sea el conducto GI, y comprende la inhalación, la inyección hipodérmica y la aplicación tópica. La **administración oral** es el método más seguro y el más conveniente. Por lo general requiere de 30 a 60 minutos antes de que ocurra la absorción importante por parte del conducto GI, por lo cual el inicio de acción del medicamento se demora.

Aunque algunos fármacos irritan el estómago y pueden producir náuseas, agruras y vómito, la administración de éstos con cantidad suficiente de agua, o con los alimentos, reduce al mínimo la irritación gástrica. Sin embargo, los alimentos retrasan la absorción y, por consiguiente, el inicio de acción del medicamento.

Además de la conveniencia, otra ventaja de la administración por vía oral es que los medicamentos que pueden suministrarse por la boca pueden ser eliminados (al cabo de las primeras horas) mediante lavado gástrico o vómito inducido. Este procedimiento suele utilizarse en sobredosis de fármacos (pastillas de dormir) o intoxicación accidental.

Administración parenteral

Las vías más utilizadas para la administración parenteral son la inyección intramuscular (IM), la inyección intravenosa (IV), la inhalación y la aplicación tópica. Las **inyecciones IM** por lo general se aplican en el músculo glúteo o deltoides. Es necesario ser muy precavidos con la inyección en el glúteo, para evitar lesionar el nervio ciático. El inicio de acción en la administración IM es relativamente corto: por lo general al cabo de varios minutos. La **inyección intravenosa (IV)** suele restringirse al hospital. Ofrece el medio más rápido de absorción del fármaco porque éste entra directamente a la circulación, y por ello el inicio de su acción es casi inmediato. Sin embargo, existe cierto grado de riesgo debido a que el medicamento no puede retirarse una vez que se inyecta. Los cálculos erróneos en la dosis, que dan por resultado sobredosis, pueden tener consecuencias graves e incluso fatales. La inhalación supone la administración del medicamento a través de la nariz o la boca, y hacia los pulmones durante la inhalación respiratoria. Esta vía es en particular útil para la administración local de fármacos en las vías respiratorias. La aplicación tópica de cremas y ungüentos se utiliza para obtener efectos locales en la piel, y en ciertos trastornos para obtener efectos generalizados, como sucede en el caso del ungüento de nitroglicerina para el tratamiento de la *angina pectoris* o angina de pecho.

En situaciones específicas se usa una gran variedad de otras vías de administración. Las más comunes se presentan en el cuadro 2:1, con ejemplos de indicaciones para su uso. En los capítulos correspondientes se describirán otras vías más.

Absorción de los medicamentos

La absorción del medicamento denota la entrada del medicamento al torrente sanguíneo. Para que el fármaco sea absorbido, debe disolverse en los líquidos corporales. Con excepción de la administración IV o intraarterial, los medicamentos deben pasar a través de las membranas del revestimiento GI y de los vasos sanguíneos, antes de lograr el acceso a la sangre. Las membranas celulares están compuestas de lípidos y proteínas, que forman una barrera semipermeable.

Las células cuentan con mecanismos especiales de transporte que permiten que varias sustancias (incluidos los medicamentos) pasen a través de la membrana celular. Entre estos mecanismos se encuentra la filtración, el transporte pasivo y el transporte activo. La mayor parte de los fármacos pasan a través de las membranas mediante el transporte pasivo. Un principio importante en este tipo de transporte es que la concentración del medicamento difiere en cado lado de la membrana, y las moléculas del medicamento pasan de una región de alta concentración a una de baja concentración (ley de difusión).

NOTA PARA EL PROFESIONAL DE CUIDADOS DE LA SALUD

Es muy importante que las enfermeras y el personal de atención a la salud sigan siempre las órdenes del médico y los lineamientos establecidos para la administración de medicamentos. El enfoque práctico para la administración de medicamentos que se conoce como "los cinco correctos", propone que la persona que administra el fármaco haga una lista mental en la que se hace hincapié en dar al *paciente correcto*, el *medicamento correcto*, en la *dosis correcta*, por la *vía correcta* y en el *momento correcto*.

Se ha sugerido un "sexto correcto": la *actitud correcta* por parte de la persona que administra el medicamento. Este aspecto es muy importante para generar una actitud positiva del paciente hacia el tratamiento, al tiempo que contribuye a una respuesta placebo positiva por parte de los pacientes.

CUADRO 2:1 Vías de administración de medicamentos

VÍA	INICIO APROXIMADO DE ACCIÓN	INDICACIONES	EJEMPLOS
Oral (PO)	30 a 60 minutos	Siempre que sea posible, la vía más segura y más conveniente	La mayor parte de los medicamentos: aspirina, sedantes hipnóticos, antibióticos
Sublingual	Varios minutos	Cuando se necesitan efectos rápidos	Nitroglicerina en angina de pecho
Bucal	Varios minutos	Forma de dosificación conveniente para ciertos medicamentos	Medicamentos androgénicos
Rectal	15 a 30 minutos	Cuando el paciente no puede tomar medicamentos por vía oral y la vía parenteral no se indica; también para producir efectos locales	Analgésicos, laxantes
Transdérmica	30 a 60 minutos	Forma de dosificación conveniente que proporciona absorción continua y efectos generalizados durante varias horas	Nitroglicerina, estrógenos
Subcutánea (SC)	Varios minutos	Para medicamentos que pierden actividad en el conducto GI	Insulina
Intramuscular (IM)	Varios minutos	Para medicamentos que tienen poca absorción oral, cuando se requieren niveles sanguíneos elevados y cuando se desean efectos rápidos	Analgésicos narcóticos, antibióticos
Intravenosa (IV)	Al cabo de un minuto	En situaciones de urgencia, cuando se necesitan efectos inmediatos; también cuando los medicamentos se administran por infusión	Fluidos IV (dextrosa) suplementos alimenticios, antibióticos
Intraarterial	Al cabo de un minuto	Para efectos locales en un órgano interno	Anticancerígenos
Intratecal		Para efectos locales en la médula espinal	Anestesia raquídea con lidocaína
Inhalación	Al cabo de un minuto	Para efectos locales en las vías respiratorias	Antiasmáticos, como epinefrina
Tópica	Al cabo de una hora	Para efectos locales en la piel, los ojos o los oídos	Cremas y aceites
Vaginal	15 a 30 minutos	Para efectos locales	Cremas, espumas y supositorios

Por ejemplo, después de la administración oral, hay una gran cantidad del fármaco en el conducto GI, pero no en la sangre. Por consiguiente, las moléculas del fármaco tienden en forma natural a difundirse del conducto GI hacia la sangre. La velocidad o tasa con que se absorbe el medicamento depende también de sus propiedades químicas y del punto de administración. Las propiedades que más determinan la absorción son la solubilidad de los lípidos (grasas) del medicamento y su grado de ionización.

Solubilidad de los lípidos

Las membranas celulares están compuestas de una cantidad considerable de material lípido. En términos generales, cuanto más liposoluble sea un fármaco, más rápidamente pasará a través de una

sustancia lípida como la membrana celular. Con la excepción de los anestésicos generales (que son muy liposolubles), la mayor parte de los medicamentos son hidrosolubles (solubles en agua) y sólo parcialmente liposolubles. Muchos fármacos hidrosolubles son ácidos o bases débiles que forman partículas cargadas o iones (ionización) cuando se disuelven en los líquidos corporales. El grado de ionización del fármaco influye principalmente en la absorción de los medicamentos hidrosolubles.

Ionización del medicamento

La mayor parte de los medicamentos existen en dos formas: ionizada y no ionizada. Igual que los electrólitos (Na^+ y Cl^-), los medicamentos ionizados son moléculas con carga porque su estructura atómica ha perdido o ganado electrones. Las moléculas entonces adquieren carga positiva o negativa. Por lo general, las moléculas ionizadas de un fármaco no cruzan fácilmente las membranas celulares y se requiere la forma no ionizada (sin carga) del medicamento para que éste pueda absorberse.

La primera generalización es que los fármacos ácidos (p. ej., la aspirina) no se encuentran en su mayor parte ionizados cuando están en un líquido ácido (como los jugos gástricos), y por consiguiente se favorece su absorción. Por lo contrario, los medicamentos ácidos se ionizan de manera sustancial cuando están en líquido alcalino, por lo que en este caso la absorción no se favorece, al tiempo que es más lenta y en menor grado.

La segunda generalización es que los fármacos básicos (como la estreptomicina y la morfina) por lo general no están ionizados cuando se encuentran en un líquido alcalino (conducto inferior GI después de la administración rectal). Y a la inversa, se ionizan primordialmente cuando se disuelven en un ácido líquido, como el del conducto GI superior. Éste es el motivo por el cual la morfina suele administrarse por vía parenteral. En el estómago (pH de 1 a 3) y el conducto intestinal superior (pH de 5 a 6), los fármacos básicos como la morfina se absorben con mayor lentitud y en menor grado que los fármacos ácidos, porque están principalmente en forma ionizada.

La naturaleza y base ácida de los medicamentos puede ser útil para tratar la toxicidad farmacológica (sobredosis). Los medicamentos por lo general se eliminan por los riñones en forma ionizada. Para aumentar esta eliminación, es posible alterar el pH de la orina. Por ejemplo, para aumentar la eliminación de un fármaco ácido (como la aspirina), se alcaliniza la orina (pH > 7), dado que en la orina alcalina los fármacos ácidos se encuentran en su mayor parte ionizados y se eliminan más rápido. De la misma manera, los fármacos básicos se eliminan con mayor rapidez cuando se acidifica la orina (pH < 7).

Formulación del medicamento

Los fármacos deben encontrarse en una solución antes de ser absorbidos. Las tabletas y las cápsulas requieren tiempo antes de que se disuelvan. Por ello, los medicamentos líquidos suelen absorberse más rápido que las formas sólidas. Las partículas del medicamento se formulan en diferentes tamaños, como cristales o partículas micronizadas o ultramicronizadas. Cuanto más pequeño sea el tamaño de la partícula del medicamento, más rápida será la velocidad de disolución y absorción.

Distribución de los medicamentos

Después de que el medicamento ingresa a la sangre se distribuye a los diferentes tejidos y órganos del cuerpo. Son varios los factores que determinan cuánto del fármaco llega a un órgano o a una región específica del cuerpo, y los principales son: la unión de la proteína plasmática, el flujo sanguíneo y la presencia de barreras tisulares específicas.

Unión de la proteína plasmática

En el plasma se encuentran varias proteínas diferentes (como la albúmina y las globulinas), que forman un fondo común de proteína circulante. Estas proteínas plasmáticas contribuyen a regular la presión osmótica (presión oncótica) en la sangre, al tiempo que transportan un buen número de hormonas y vitaminas. Además, muchos medicamentos son atraídos a las proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina. El resultado es que algunas de las moléculas del medicamento se unen a las proteínas del plasma, en tanto que otras no lo hacen (quedan circulando libremente). Sólo las moléculas no unidas, o libres, pueden ejercer un efecto farmacológico. La proporción de moléculas unidas del fármaco con respecto de las que no se unen varía de acuerdo con cada fármaco. Algunos tienen un alto índice de unión (99%), en tanto que otros no se unen en ningún grado de importancia.

En ocasiones, los fármacos u otras sustancias plasmáticas compiten por unirse al mismo sitio de unión de proteína en el plasma. En este caso, un medicamento puede desplazar a otro, y el resultado es que la concentración de medicamento libre de uno de ellos aumenta, y esta concentración puede producir efectos farmacológicos mayores y adversos, similares a los de la sobredosis.

Flujo sanguíneo

Los diversos órganos del cuerpo reciben cantidades diferentes de sangre. Algunos, como el hígado, los riñones y el cerebro, tienen una reserva de sangre mayor, y por consiguiente están expuestos a recibir una cantidad también mayor del medicamento. Algunos tejidos, como el adiposo, reciben un suministro de sangre hasta cierto punto deficiente, y el resultado es que no acumulan cantidades grandes del fármaco. Sin embargo, los medicamentos muy liposolubles pueden entrar fácilmente al tejido adiposo, donde llegan a acumularse y a permanecer durante mucho tiempo.

Barrera hematoencefálica

En el caso del cerebro, la barrera hematoencefálica es una consideración adicional, porque es una barrera más de lípidos que protege a este órgano, restringiendo el paso de electrólitos y de otras sustancias hidrosolubles. Debido a que el cerebro está compuesto de una gran cantidad de lípidos (membranas nerviosas y mielina), los fármacos liposolubles pasan a éste sin dificultades. Entonces, por regla general, un medicamento debe tener cierto grado de liposolubilidad si ha de penetrar la barrera hematoencefálica para tener acceso al cerebro.

Metabolismo de los medicamentos

Siempre que un medicamento u otra sustancia extraña ingresa al cuerpo, éste intenta desecharlo, lo cual por lo general requiere de excreción mediante algunas vías de eliminación normales (renal, intestinal o respiratoria). Algunos fármacos pueden eliminarse de la misma forma química en que fueron administrados. Sin embargo, hay otros que es necesario alterar químicamente antes de que puedan ser excretados por los riñones. El metabolismo del medicamento, que también se conoce como biotransformación, es la alteración química de fármacos y compuestos extraños en el cuerpo.

El órgano principal en el metabolismo de los medicamentos es el hígado. Al interior de sus células se localiza un grupo de enzimas que funcionan específicamente para metabolizar las sustancias extrañas (p. ej., los medicamentos). Estas enzimas reciben el nombre de **sistema metabolizador microsómico de medicamentos** (*drug microsomal metabolizing system*, **DMMS**), y su principal función es tomar los fármacos liposolubles y alterarlos químicamente para que se transformen en compuestos hidrosolubles, los cuales podrán eliminarse por los riñones. Los compuestos liposolubles se reabsorben una y otra vez en la sangre. Aunque la mayor parte de los fármacos inhiben su actividad por el metabolismo, hay algunos que se convierten al principio en metabolitos farmacológicamente activos.

En el caso de ciertos medicamentos, sobre todo los barbitúricos y otros hipnóticos-sedantes, sucede un fenómeno interesante. Cuando se ingieren repetidamente, estimulan al sistema metabolizador microsómico, y al estimularlo incrementan la cantidad de enzimas en el sistema, proceso que se conoce como **inducción enzimática**. Con el aumento de la cantidad de enzimas, el metabolismo farmacológico es más rápido. Por consiguiente, la duración de la acción del medicamento disminuye para todos los medicamentos metabolizados por las enzimas microsómicas. Además, hay otros fármacos que inhiben a las enzimas metabolizadoras microsómicas en el proceso que se conoce como **inhibición enzimática**, mediante el cual se hace más lento el metabolismo de todos los demás medicamentos metabolizados por estas enzimas. Esto incrementa la duración y la intensidad de los fármacos inhibidos. La inducción y la inhibición enzimáticas son causas comunes de interacciones farmacológicas adversas.

Después de la administración oral, todos los medicamentos se absorben en la circulación portal, la cual los transporta al hígado donde son distribuidos por todo el cuerpo. Algunos fármacos son considerablemente metabolizados la primera vez que pasan por el hígado. Este efecto se conoce como **metabolismo de primer paso**, y reduce de manera importante la cantidad de medicamento activo que llega a la circulación general.

Eliminación de los medicamentos

Las vías comunes de eliminación son la renal (orina), la GI (heces) y la respiratoria (gases exhalados). Aunque el hígado es el órgano más importante para el metabolismo farmacológico, los riñones son los principales órganos para la excreción de medicamentos.

Eliminación renal

Después de que la sangre se filtra a través de los glomérulos de los riñones, la mayor parte de las sustancias filtradas se reabsorben finalmente en la sangre. Las excepciones a lo anterior son los productos de eliminación urinaria y cualquier otra cosa que se encuentre en forma no absorbible. Para que ocurra la eliminación del medicamento, éste o sus metabolitos deben ser hidrosolubles y encontrarse de preferencia en forma ionizada. Como se mencionó, los medicamentos ácidos se ionizan sobre todo en orina alcalina, en tanto que los básicos se ionizan principalmente en orina ácida. En el caso de sobredosis de barbitúricos o de aspirina (fármacos ácidos), la alcalinización de la orina con bicarbonato de sodio apresura la eliminación urinaria de ambos fármacos.

Eliminación GI

Después de la administración oral, cierta porción del medicamento (no absorbido) pasa a través del conducto GI y es eliminado en las heces. La cantidad varía de acuerdo con cada medicamento.

Asimismo, hay otra vía en la que interviene el conducto intestinal: la vía enterohepática. Algunos medicamentos (los liposolubles) pueden ingresar al intestino por el conducto biliar. Una vez que se liberan en los intestinos (en la bilis), pueden ser absorbidos de nuevo en la sangre, en lo que se conoce como el ciclo enterohepático. La duración de acción de algunos fármacos se prolonga, en gran medida, debido a la repetición de ciclos por los que pasan (hígado → bilis → intestinos → sangre → hígado).

Eliminación respiratoria

Aunque el sistema respiratorio no suele desempeñar un papel importante en la excreción farmacológica, algunos medicamentos son metabolizados en productos que pueden intercambiarse de la sangre a las vías respiratorias. Los gases de la anestesia general no se metabolizan por completo, y se eliminan principalmente por los pulmones.

Varios

Algunos fármacos y sus metabolitos se detectan también en el sudor, la saliva y la leche (durante la lactación). El lactante puede estar expuesto a considerables cantidades de algunos medicamentos después de ser amamantado (véase la sección Exposición farmacológica durante la lactancia).

Vida media

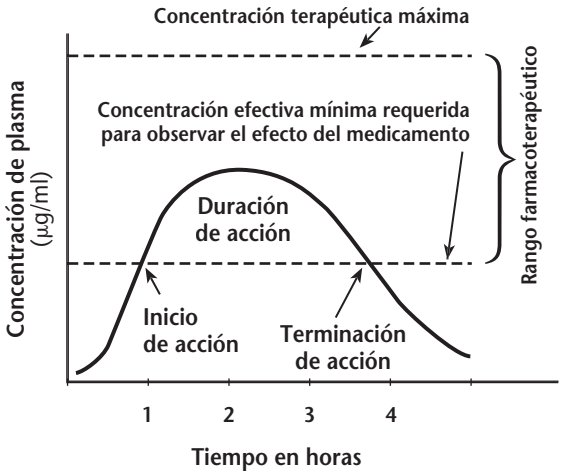
La **vida media** de un medicamento es el tiempo que se requiere para que la concentración sanguínea o plasmática del fármaco se reduzca a la mitad de su nivel original, y es importante para determinar la frecuencia de administración. Los principales factores que establecen la vida media son los índices de metabolismo y eliminación del fármaco. La vida media de cualquier medicamento es hasta cierto punto constante si la persona tiene índices normales de metabolismo y eliminación de fármacos, los cuales se prolongan en caso de enfermedad hepática o renal. En estas situaciones se reduce la dosis o la frecuencia de administración.

Niveles del medicamento en la sangre

La intensidad del efecto del medicamento se determina en primer término por su concentración en sangre o plasma. La cantidad de medicamento en plasma se establece por la interacción de todos los procesos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y eliminación), los cuales ocurren conjuntamente. Conforme el fármaco se absorbe y se distribuye, el hígado y los riñones comienzan el proceso de metabolismo y eliminación. El nivel plasmático del medicamento se encuentra en cambio constante, como se ilustra en la figura 1:3 de la página 6. Al inicio, la absorción y la distribución predominan, y el nivel en plasma aumenta. Más adelante, el metabolismo y la eliminación predominan, y el nivel en plasma disminuye.

La vigilancia farmacológica, la medición periódica de los niveles del medicamento en la sangre, permiten garantizar que el nivel sanguíneo del fármaco se encuentra dentro del rango terapéutico. Los niveles del medicamento por debajo del rango terapéutico no producen el efecto deseado, en tanto que los que están sobre dicho rango incrementan los efectos secundarios y la toxicidad. Este concepto se ilustra en la figura 2:2.

FIGURA 2:2 Ilustración del rango farmacoterapéutico



Hay algunos fármacos que requieren de varias dosis, o de varios días o semanas para lograr el efecto deseado. En algunas situaciones clínicas puede ser necesario llegar a los niveles terapéuticos del medicamento lo más rápido posible. En estos casos se administra una **dosis de carga**, que suele ser una dosis inicial mayor, por lo general dispuesta por vía IV, para alcanzar el nivel terapéutico del fármaco, y sus efectos, en el menor tiempo posible. Las dosis de carga con frecuencia son seguidas de **dosis de mantenimiento**, que son más pequeñas y que se calculan para mantener el nivel del fármaco dentro del rango terapéutico.

Biodisponibilidad

La **biodisponibilidad** es el porcentaje de la dosis del medicamento que se absorbe en el torrente sanguíneo. Las diferencias en la formulación de los medicamentos, la vía de administración y los factores que afectan la absorción GI influyen en la biodisponibilidad. Diversas empresas farmacológicas pueden fabricar un mismo fármaco y cada una de ellas venderlo con distintos nombres de marca. En estas situaciones, la cantidad de medicamento puede ser la misma en cada producto, aunque éste quizá sea diferente por el tamaño de las partículas, los aglutinantes, los rellenos y el recubrimiento de la tableta. Estas diferencias, de las cuales ha habido ejemplos en lo pasado, alteran la biodisponibilidad. Sin embargo, en la actualidad la Food and Drug Administration (FDA) regula y demanda análisis de biodisponibilidad.

Factores de variación individual

Son muchos los factores que afectan la variación individual, como edad, peso, sexo, variación genética, estado emocional, efecto placebo, presencia de enfermedades y acatamiento del paciente.

Edad

Los efectos de los fármacos en los distintos grupos de edad son particularmente importantes. Los lactantes, niños y ancianos por lo general son más sensibles a las acciones de los medicamentos que los adultos jóvenes. Las consideraciones farmacológicas en el desarrollo fetal durante el embarazo, durante el periodo de lactancia y en los lactantes y niños se abordan en la sección Consideraciones farmacológicas pediátricas, y las relativas a los ancianos se presentan en el capítulo 3, Farmacología geriátrica.

Peso

La mayor parte de las dosis para adultos se calculan para el peso adulto promedio de 68 kg, entre las edades de 16 a 65 años. Es obvio que no todos los adultos pesan 68 kg. En personas pequeñas (45 kg), es posible que la dosis se tenga que reducir, en tanto que en las más grandes (90 a 135 kg) se aumenta. Sin embargo, este método no siempre es válido, debido a que también intervienen muchos factores.

Sexo y porcentaje de grasas

Las mujeres poseen un porcentaje más alto de grasa corporal y menor porcentaje de agua corporal que los varones del mismo peso. Por consiguiente, el efecto farmacológico es mayor en las mujeres que en los varones, porque el medicamento se disuelve en un volumen menor de líquido corporal. Los fármacos liposolubles se distribuyen más ampliamente en las mujeres y producen mayor duración de acción que en los varones. El mismo concepto también es válido para las diferencias en composición de grasa corporal entre miembros del mismo sexo.

Variación genética

Las personas tienden a heredar las proteínas y los patrones enzimáticos de sus padres. En algunas enzimas metabolizadoras de fármacos existen variaciones genéticas considerables, de modo que es posible que ocurran variaciones individuales. Si la diferencia afecta el índice de metabolismo farmacológico, puede haber también una diferencia en los efectos que produzca el medicamento. En ciertos casos puede faltar una enzima, lo que hará que el metabolismo del medicamento sea extremadamente lento. La disminución en la velocidad metabólica puede dar por resultado efectos farmacológicos mayores y prolongados que ocasionan graves consecuencias. En los capítulos específicos se hablará de la variación genética.

Estado emocional

En ocasiones, las diferencias en los efectos del fármaco obedecen al estado emocional de la persona. Por ejemplo, un individuo que está excitado o en extremo angustiado, quizá requiera de una dosis mayor de hipnóticos o de tranquilizantes que el que no se encuentra estimulado emocionalmente, pero que tiene problemas para dormir.

Efecto placebo

Los pacientes acuden al médico y al hospital con expectativas muy diversas. Se ha observado que si el paciente tiene una actitud positiva y piensa que el medicamento o el tratamiento lo ayudarán, es probable que afirme que hubo mejoría, cuando en realidad quizá la hubo, o tal vez no.

En algunos estudios se han administrado a pacientes, sin que lo sepan, píldoras de azúcar, o placebo, en vez del medicamento real. Un gran porcentaje de ellos afirma haber mejorado, aunque no recibieron el medicamento real. De manera similar, los pacientes con actitudes hostiles o negativas, que consideran que nada ayudará a su enfermedad, por lo general dicen no sentir diferencia alguna, o incluso afirman sentirse peor después de un tratamiento o medicamento específico. La influencia de la mente en el curso del tratamiento se conoce como efecto placebo, y es un fenómeno que puede utilizar el personal médico y el de enfermería para desarrollar la actitud positiva del paciente. De este modo, el paciente tiene mejores posibilidades de responder con éxito al tratamiento.

Presencia de enfermedad

La presencia de otras enfermedades que debilitan o que disminuyen el funcionamiento de un órgano vital, por lo general hace a la persona más susceptible a los efectos y reacciones adversas de la farmacoterapia. Como se mencionó, el hígado y los riñones son en particular importantes, ya que ambos órganos se encuentran expuestos a los niveles más altos de los medicamentos. Por este motivo, el funcionamiento de los mismos suele verse afectado en forma adversa por los fármacos. Los pacientes con enfermedad hepática o renal sufren mayor incidencia de efectos farmacológicos adversos, porque no pueden eliminar con eficacia el medicamento y sus metabolitos. Por consiguiente, los niveles del medicamento en plasma son mucho más elevados en estas personas, debido a la acumulación plasmática del fármaco.

Acatamiento del paciente

El acatamiento al medicamento se refiere a tomarlo exactamente como se recetó. Si se olvida u omiten las dosis, los efectos del fármaco se reducirán, o más aún, estarán ausentes. Esto se conoce como no acatamiento, el cual suele ser un problema en los pacientes geriátricos, que quizá tengan dificultades para recordar, y quienes confunden fácilmente los horarios y las dosis, sobre todo cuando deben tomar varios medicamentos diferentes. Es necesario proporcionar al paciente cuidados específicos, e instrucciones y capacitación suficientes, para garantizar que comprende las instrucciones de dosificación.

CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS PEDIÁTRICAS

El periodo fetal durante el embarazo

Antes de nacer, el feto en desarrollo se encuentra expuesto a la mayor parte de los fármacos que la madre ingiera durante el embarazo. La placenta no es una barrera contra los medicamentos, y la absorción y distribución farmacológica siguen los mismos principios que en el caso de otros órganos maternos (difusión pasiva basada en la liposolubilidad y ionización). Aunque hasta cierto punto son pocos los medicamentos que se ha demostrado que son teratógenos (que producen defectos congénitos), se recomienda que la exposición a fármacos durante el embarazo se evite en lo posible. Éste es en particular el caso durante el primer trimestre, cuando está ocurriendo la organogénesis, o formación de órganos corporales. Los fármacos que son teratógenos pueden producir aborto espontáneo, retraso del crecimiento, defectos congénitos o carcinogénesis (desarrollo de cáncer). La Food and Drug Administration (FDA) ha establecido lineamientos, las Categorías de embarazo de la FDA (véase cuadro 2:2), con base en el riesgo fetal. En el cuadro 2:3 se presentan algunos medicamentos que se han relacionado con teratogenicidad en seres humanos.

Exposición farmacológica durante la lactancia

Los medicamentos que se administran a madres que están amamantando se presentan en la leche materna en grados variables. Por desgracia, no se cuenta con estudios controlados e información confiable en este ámbito. La preocupación principal es que la concentración del medicamento en la leche será lo suficientemente alta como para producir en el lactante efectos indeseados o nocivos. En general, se recomienda evitar la administración de fármacos innecesarios, ya que el lactante suele experimentar los mismos efectos farmacológicos que la madre. Por ejemplo, los laxantes pueden producir diarrea en el niño, en tanto que los sedantes e hipnóticos le producirán somnolencia y letargo. Otros medicamentos se contraindican, como los agentes contra el cáncer o los que tienen mayor toxicidad, a menos que el beneficio para la madre compense claramente los riesgos al lactante. En el cuadro 2:4 se incluyen algunos medicamentos que se presentan en la leche materna.

Consideraciones pediátricas

Hay varias diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre el paciente pediátrico y el adulto. Los neonatos (0 a 1 mes), lactantes (uno a 12 meses) y los niños de mayor edad no son simplemente "adultos pequeños". Existen diversos factores que se deben considerar, y que por lo general requieren reducir la dosis, más allá de la diferencia obvia en el peso corporal. Estas diferencias tienden a disminuir conforme el niño crece, especialmente después del primer año de vida.

CUADRO 2:2 Descripción de las categorías de embarazo de la FDA

CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN
Categoría de embarazo A	Los estudios farmacológicos en embarazadas aún no han demostrado riesgo para el feto.
Categoría de embarazo B	No se han realizado estudios farmacológicos en embarazadas, y los estudios en animales no han demostrado riesgo fetal.
Categoría de embarazo C	No se han realizado estudios farmacológicos en embarazadas ni en animales, o los estudios en animales han revelado cierto potencial teratógeno, aunque se desconoce el riesgo para el feto.
Categoría de embarazo D	Los estudios farmacológicos han revelado riesgo adverso para el feto. Es necesario establecer la proporción de beneficios respecto de los riesgos del medicamento antes de usarse durante el embarazo.
Categoría de embarazo X	Los estudios farmacológicos han revelado efectos teratógenos en mujeres o animales, o en ambos. El riesgo fetal claramente importa más que los beneficios. El medicamento se contraindica en el embarazo.
Categoría de embarazo NR	La FDA aún no ha evaluado el medicamento.

CUADRO 2:3 Ejemplos de medicamentos con riesgo teratógeno demostrado en humanos

MEDICAMENTO	EFECTO TERATÓGENO
Andrógenos (hormona masculina)	Masculinización del feto femenino
Carbamacepina	Deformaciones craneofaciales y de uñas de los dedos de las manos
Dietilestilbestrol	Tumores vaginales y malformaciones genéticas en la progenie
Estrógeno (hormona femenina)	Feminización del feto masculino
Litio	Defectos cardiacos
Fenitoína	Deformaciones craneofaciales y de extremidades, retraso del crecimiento
Ácido retinoico	Defectos craneofaciales, cardiacos y del SNC*
Talidomida	Focomelia (deformaciones de las extremidades)
Warfarina	Defectos faciales, del cartílago y del SNC

Abreviaturas: *SNC, sistema nervioso central

CUADRO 2:4 Ejemplos de medicamentos que pueden pasar a la leche materna después del uso materno

CLASE DE MEDICAMENTO	EJEMPLOS
Antibióticos	Ampicilina, eritromicina, penicilina, estreptomicina, sulfas, tetraciclinas
Agentes antiepilépticos	Fenitoína, primidona
Agentes antitiroideos	Tiouracilo
Estimulantes del SNC	Nicotina
Laxantes	Cáscara, dantrón
Analgésicos narcóticos	Codeína, heroína, metadona, morfina
Agentes antiinflamatorios no narcóticos	Fenilbutazona
Agentes sedantes hipnóticos	Barbitúricos, hidrato de cloral
Tranquilizantes (agentes antipsicóticos)	Clorpromacina, litio

Administración y absorción del medicamento

Los neonatos y lactantes tienen una masa musculoesquelética pequeña. Por otra parte, la actividad física limitada da por resultado menor flujo sanguíneo a los músculos. En consecuencia, la absorción después de las inyecciones IM es más lenta y más variable, además de que existe el riesgo de lesión muscular y nerviosa con las inyecciones IM. En situaciones graves, la vía IV es más confiable y por lo general se prefiere. La piel de los neonatos y lactantes es más delgada y los medicamentos de aplicación tópica son más rápidos y se absorben por completo en la circulación sistémica. En relación con la administración oral, el pH gástrico de los lactantes prematuros y neonatos es menos ácido, lo cual puede ocasionar menor biodisponibilidad y niveles sanguíneos más bajos de los medicamentos que se administran por vía oral y que son de naturaleza más ácida.

Distribución del medicamento

En comparación con lo que se observa en los adultos, los pacientes pediátricos tienen un porcentaje más elevado de agua corporal y un porcentaje menor de grasa corporal. Estas diferencias reducen la distribución de los medicamentos liposolubles a los tejidos y a los órganos del cuerpo, lo cual tiende a producir niveles más elevados del medicamento en la sangre. La distribución de los fármacos hidrosolubles aumenta (mayor distribución periférica del medicamento), lo cual tiende a disminuir los niveles sanguíneos de éste. Pese a que los pacientes pediátricos tienen un porcentaje más alto de agua, se deshidratan más fácilmente por vómito y diarrea, y la reducción resultante de líquidos corporales incrementa las concentraciones y los efectos de los medicamentos.

Los niveles de proteína plasmática también son más bajos, sobre todo en los neonatos, lo cual da por resultado menor unión del medicamento a la proteína plasmática y, por consiguiente, mayores cantidades de medicamento sin unión o "libre". En virtud de que sólo los fármacos no unidos ejercen un efecto, éste será de mayor intensidad.

Metabolismo y eliminación del medicamento

Durante los primeros años de vida, la capacidad para metabolizar y eliminar los medicamentos es menor. En consecuencia, la excreción es más lenta y la duración de la acción farmacológica se prolonga. Las reducciones en el metabolismo y la eliminación del fármaco son más evidentes en el neonato y el lactante. Después del primer año, el metabolismo y la eliminación de medicamentos se tornan gradualmente más proporcionales a los del adulto.

Ajuste de la dosis

El cálculo de la dosis en pediatría se basa principalmente en la edad, la región de superficie corporal y el peso ponderal. Las reglas y fórmulas que se utilizan para realizar estos cálculos se presentan en el capítulo 4, Revisión matemática y cálculo de dosis.

Interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacológicas denotan los efectos que se presentan cuando la acción de un medicamento se ve afectada por otro. Hay una gran diversidad de tipos de esta clase de interacciones. Algunos medicamentos interfieren entre sí durante la absorción GI, y por ello no deben administrarse al mismo tiempo. Otros pueden interferir con la unión a la proteína plasmática, con el metabolismo del fármaco o con la eliminación de éste. A lo largo del libro se irán presentando las interacciones farmacológicas más comunes. En el cuadro 2:5 se explican los términos generales que se relacionan con ellas.

Terminología relacionada con el uso y abuso crónico de medicamentos

El uso crónico de ciertos medicamentos produce una serie de cambios fisiológicos y farmacológicos en la respuesta al medicamento. La tolerancia y la dependencia a los fármacos son dos fenómenos importantes que conlleva el uso crónico de sustancias.

Tolerancia

La **tolerancia farmacológica** se define como la disminución del efecto del medicamento, mismo que se presenta después de su administración

CUADRO 2:5 Terminología de interacciones farmacológicas comunes

TÉRMINO	EXPLICACIÓN
Incompatibilidad	Por lo general denota las alteraciones físicas que se presentan en los medicamentos antes de la administración, cuando se mezclan diferentes fármacos en la misma jeringa o en otro recipiente
Efectos aditivos	Cuando el efecto combinado de dos medicamentos, cada uno de los cuales produce la misma respuesta biológica mediante el mismo mecanismo de acción, es igual a la suma de sus efectos individuales
Agregación	Cuando el efecto combinado de dos medicamentos, cada uno de los cuales produce la misma respuesta biológica mediante un mecanismo diferente de acción, es igual a la suma de sus efectos individuales
Sinergismo	Cuando el efecto combinado de dos medicamentos es mayor que la suma de sus efectos individuales
Antagonismo	Cuando el efecto combinado de dos medicamentos es menor que la suma de sus efectos individuales

repetida. Cuando esto ocurre, para lograr el efecto farmacológico previo es necesario aumentar la dosis, lo cual es común en personas que abusan de sustancias como cocaína, barbitúricos, morfina y heroína. También existe el fenómeno de tolerancia cruzada, que tiene lugar entre fármacos del mismo tipo. La tolerancia es ocasionada por los cambios o adaptaciones que ocurren en respuesta a exposición repetida al medicamento. Los principales tipos de tolerancia se conocen como tolerancia metabólica y tolerancia farmacodinámica. La primera es resultado de la inducción enzimática: el medicamento aumenta las enzimas metabolizadoras y la dosis debe incrementarse para lograr el mismo efecto previo. La segunda es producida por la capacidad que tienen algunos fármacos de reducir la cantidad de receptores del medicamento. Esto suele tomar varias semanas, o varios meses, y se denomina "regulación descendente". Cuando los receptores del medicamento disminuyen, se reduce también la intensidad del efecto del fármaco.

Farmacodependencia

La **farmacodependencia** es el estado en que la subordinación a la administración de un medicamento determinado se vuelve extremadamente importante para el bienestar del individuo. Por lo general, este tipo de dependencia se define como psicológica, física, o como ambas. Cuando el fármaco se usa de manera repetida para fines no médicos, se incluye el término *abuso farmacológico*. Cualquier actividad que se repita y que proporcione placer lleva en sí misma un componente conductual psicológico. Fumar tabaco, por ejemplo, es una actividad que se relaciona con la dependencia psicológica. Cesar el tabaquismo produce sensaciones desagradables, pero no conduce a consecuencias médicas graves. Todas las sustancias de las que se abusa se relacionan en grados variables con la dependencia psicológica. Muchos fármacos producen también dependencia física cuando se ingieren durante periodos prolongados, y con frecuencia en dosis cada vez mayores. La privación de estas sustancias ocasiona el síndrome de abstención física, el cual es muy desagradable y se caracteriza por cambios mensurables en muchas de las funciones corporales, y puede tener consecuencias médicas graves. Los efectos de la abstinencia del alcohol, los barbitúricos y los opiáceos son ejemplos de este tipo de reacción. Cuando la farmacodependencia es particularmente grave y la conducta farmacológica compulsiva domina todas las demás actividades, se utiliza el término **drogadicción**. En los capítulos 12 (Hipnóticos sedantes y alcohol), 13 (Antipsicóticos y ansiolíticos), 15 (Psicomiméticos de abuso) y 19 (Analgésicos [narcóticos] opioides) se presenta información relativa a la tolerancia y dependencia de tipos específicos de medicamentos.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Relacione la definición de la columna izquierda con el término adecuado de la columna derecha.

___ **1.** Cuando el efecto combinado de dos fármacos, cada uno de los cuales produce la misma respuesta biológica mediante el mismo mecanismo de acción, es igual a la suma de sus efectos individuales.

___ **2.** Cuando el efecto combinado de dos fármacos, cada uno de los cuales produce la misma respuesta biológica, pero mediante un mecanismo de acción diferente, es igual a la suma de sus efectos individuales.

___ **3.** Cuando el efecto combinado de dos fármacos es mayor que la suma de sus efectos individuales.

___ **4.** Cuando el efecto combinado de dos fármacos es menor que la suma de sus efectos individuales.

___ **5.** Por lo general se refiere a las alteraciones farmacológicas físicas que se suscitan antes de la administración, cuando se mezclan diferentes medicamentos en la misma jeringa o en otro recipiente.

___ **6.** Disminución de los efectos farmacológicos después de la administración crónica.

a. efectos aditivos
b. antagonismo
c. incompatibilidad
d. agregación
e. sinergismo
f. tolerancia

Responda las siguientes preguntas en los espacios que se proporcionan.

7. Diga cuál es la diferencia entre los siguientes términos: *administración parenteral, administración oral, inyección intramuscular* e *inyección intravenosa*. _____

8. ¿Cuál es la desventaja principal de usar el método IV para administrar medicamentos? _____

9. ¿Por cuál método de transporte celular se absorbe la mayor parte de los medicamentos? ¿Cuáles son los requisitos principales para la absorción farmacológica? _____

10. Explique por qué la alcalinización de la orina aumenta la velocidad de eliminación de medicamentos como la aspirina o el fenobarbital. _____

11. Describa brevemente los elementos principales que determinan la distribución farmacológica. _____

12. ¿Cuál es el requisito principal para que el medicamento llegue al cerebro? _____

13. ¿Qué es el sistema metabolizador microsómico de medicamentos, y cuál es su función principal? _____

14. Indique las principales vías para la eliminación de un fármaco. _____

15. ¿Por qué es importante la concentración en plasma del medicamento? ¿Cuáles son los principales elementos que determinan la concentración plasmática? _____

16. Indique los factores que pueden contribuir a variaciones individuales en la respuesta a un fármaco. _____

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Se administra a un adulto joven una sola inyección IV de 100 mg de un medicamento, con vida media de cuatro horas. ¿Aproximadamente cuántas horas le tomará eliminar de su cuerpo toda la dosis? _____

2. Un medicamento tiene una biodisponibilidad de 70% después de su administración oral. ¿Cuántos miligramos del fármaco se absorberán después de una dosis de 200 mg? ¿Cuál sería el efecto esperado en la biodisponibilidad si se ingiriera una comida pesada antes de la administración? _____

3. A una anciana le recetaron un fármaco muy liposoluble. ¿Se esperaría que esta dosis fuera mayor o menor que para un adulto más joven? Explique su respuesta. _____

4. Rifampin es un medicamento que produce inducción enzimática. ¿Se tendría que aumentar o reducir la dosis de otro fármaco que se tomara de manera concurrente, si éste requiriera de metabolismo farmacológico para su eliminación? ¿Qué cambios en la dosis se necesitarían para un medicamento muy hidrosoluble? _____

5. Las personas que se convierten en farmacodependientes de sustancias como el alcohol o los narcóticos necesitan un suministro constante de fármaco o experimentarán efectos desagradables y potencialmente dañinos. Las personas que tienen diabetes requieren de inyecciones diarias de insulina o sufrirán efectos potencialmente dañinos. ¿Son dependientes de un fármaco los individuos que se administran insulina? ¿Hay alguna diferencia entre la dependencia a la insulina, y la dependencia al alcohol? Explique su respuesta. _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice sus habilidades de pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Suponga que su nuevo trabajo, en una clínica de salud de la comunidad, consiste en identificar factores individuales de los pacientes que pueden afectar la biodisponibilidad de los medicamentos que se recetan. Las siguientes son descripciones de cinco pacientes que usted trató en la clínica por la mañana. Identifique para cada uno de ellos un elemento que podría afectar la biodisponibilidad del fármaco, y explique cómo podría cambiarse la dosis para compensar la biodisponibilidad afectada.

a. Juan es un varón de 35 años con antecedente médico de quejas estomacales, pero sin evidencia de úlcera. Cuando acudió a la clínica por la mañana, su peso fue de 146 kg, y presentó síntomas en las vías respiratorias superiores atribuibles a alergia, para lo cual se le recetó un anticongestivo y un antihistamínico.

Factor _____

Cambio de la dosis _____

b. Elisa es una mujer de 25 años de edad que pesa 46 kg, y se encuentra en estado de salud satisfactorio. En su consulta en la clínica esta mañana se quejó de dolor muscular ocasionado por mover muebles en su departamento nuevo. Se le prescribió un relajante muscular y un analgésico.

Factor _____

Cambio de la dosis _____

_____

c. Álvaro es un alcohólico de 50 años de edad que pesa 67.5 kg. Su antecedente revela abuso de alcohol de mucho tiempo. Las pruebas de funcionamiento hepático que se le practicaron el mes pasado muestran algunas anormalidades enzimáticas. Su consulta de esta mañana en la clínica fue por infección de los senos nasales. Se le recetó un antibiótico y un anticongestivo.

Factor _____

Cambio de la dosis _____

_____

d. Janet es una mujer de 49 años que pesa 62 kg. Se presentó en la clínica esta mañana por el insomnio que ha padecido desde que su esposo murió, dos semanas atrás. Por su conducta en la clínica hoy, es claro que emocionalmente está deshecha. Se le recetó un sedante suave. _____

Factor _____

Cambio de la dosis _____

_____

e. Jessica es una niña de cinco años que pesa 19.3 kg. Se presentó en la clínica con un virus en las vías respiratorias superiores e inflamación séptica en la garganta. Se le recetó antibiótico para la garganta e ibuprofeno pediátrico para la fiebre y el malestar. _____

Factor _____

Cambio de la dosis _____

_____

2. Suponga que se ha ofrecido como voluntario para trabajar en la línea telefónica de urgencias de medicamentos que no requieren receta médica. Su trabajo consiste en ayudar a las personas con información sobre este tipo de fármacos. ¿Cómo reaccionaría, y por qué, a las siguientes llamadas anónimas?

a. La persona A llamó porque está preocupada por haber tomado demasiadas aspirinas. No se percató, sino hasta después de que ingirió las cápsulas, de que era el doble de la dosis del producto que acostumbra tomar. Desea saber si hay algo que pueda tener en casa para contrarrestar los efectos del excedente de aspirina en su cuerpo. _____

_____

b. La persona B llamó para saber si no hay problema en tomar un laxante mientras amamanta a su hijo.

_____

_____

Lecturas adicionales

Blodget, J. B. 1995. Managing injection reactions. *Nursing* 25(9):46.

Cohen, M. R., and Cohen, H. G. 1996. Medication errors: Following a game plan for continued improvement. *Nursing* 26(11):34.

Hadaway, L. C. 2002. I. V. infiltration: Not just a peripheral problem. *Nursing* 2002 32(8):36.

Hadaway, L. C. 2001. How to safeguard delivery of high alert I.V. drugs. *Nursing* 2001 31(2):36.

Hussar, D. A. 1995. Helping your patient follow his drug regimen. *Nursing* 25(10):62.

Konich-McMahan, J. 1996. Full speed ahead with caution: Rushing intravenous drugs. *Nursing* 26(6):26.

Laskowski Jones, L., and Solati, D. S. 2001. Responding to pediatric trauma. *Nursing* 2001 31(9):36.

Mayer, G. G., and Rushton, N. 2002. Writing easy-to-read teaching aids. *Nursing* 2002 32(3):48.

McLean, J. 1990. The placebo effect: Magic pills. *Nursing Times* 86(28):28.

Smetzer, J. 2001. Take 10 giant steps to medication safety. *Nursing* 2001 31(11):49.

Wichowski, H. C., and Kubsch, S. 1995. Improving your patients compliance. *Nursing* 25(1):66.

capítulo

3 Farmacología geriátrica

Enfoque del capítulo

En este capítulo se describen los efectos del envejecimiento en respuesta a los medicamentos, y se explican las alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que se suscitan con la edad. Además, se plantea la forma en que los cambios farmacológicos relacionados se ven afectados por otros elementos que aumentan con la edad, como estado nutritivo, enfermedad y la cantidad de medicamentos que suelen recetarse a la población de la tercera edad para mantener la salud y prolongar la vida en la época de la medicina moderna.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar este capítulo, usted podrá:

- describir los principales cambios fisiológicos que ocurren con el envejecimiento
- enunciar los diversos elementos que afectan la absorción y distribución de los medicamentos en los ancianos
- identificar los diversos factores que afectan el metabolismo y la eliminación de fármacos en los ancianos
- comprender los efectos de la nutrición y las enfermedades relacionadas con la edad en la respuesta farmacológica
- explicar los problemas relacionados con el acatamiento farmacológico en los ancianos

Términos clave

acatamiento farmacológico: seguir las instrucciones de la receta médica, exactamente como se anotaron.

ciclo enterohepático: el proceso de eliminación y reabsorción a través del hígado, los conductos biliares y el conducto intestinal.

creatinina: metabolito del metabolismo muscular que se elimina en la orina en proporción al funcionamiento renal.

depuración de la creatinina: medida de la eliminación de la creatinina renal que se utiliza para evaluar el funcionamiento renal.

geriatría: la especialidad médica que trata a los individuos mayores de 65 años.

polifarmacia: la situación de pacientes cuyo tratamiento requiere recetas de varios medicamentos.

sistema de oxidasas de funcionamiento mixto: las enzimas metabolizadoras microsómicas de medicamentos que disminuyen con la edad y hacen más lento el índice de metabolismo farmacológico.



INTRODUCCIÓN

El proceso de envejecimiento comienza lentamente en el adulto joven y procede a diversos ritmos individuales durante la vida. Los efectos de la genética, la nutrición, el ejercicio, las lesiones, las enfermedades, el medio ambiente y muchos otros factores más influyen en el ritmo de envejecimiento. Pese a los elementos que pueden afectar este proceso, hay cambios previsibles que se suscitan en todas las personas con el transcurso del tiempo. Este capítulo se centrará en los cambios relacionados con la edad que influyen en la respuesta farmacológica. El término **geriátrico** denota a las personas mayores de 65 años. La medicina geriátrica, el tratamiento médico para ancianos, se ha convertido en una especialidad médica.

USO DE MEDICAMENTOS EN ANCIANOS

El número de personas mayores en la población va en aumento, y continuará creciendo en el futuro. En los últimos decenios, el notable incremento en la expectativa de vida ha sido un factor decisivo para el crecimiento de esta población de adultos mayores. El avance de la tecnología médica, que incluye el descubrimiento y desarrollo de un buen número de nuevos y más efectivos medicamentos, ha desempeñado un papel importante para mejorar la salud y la calidad de vida, además de que ha incrementado el número de años que puede vivir una persona. El costo y el efecto social de los novedosos tratamientos, a menudo costosos, también han planteado diversos temas, éticos y morales, en relación con la prolongación de la vida a cualquier costo.

En comparación con otros grupos de edad, la población geriátrica representa el porcentaje más alto al año de recetas de medicamentos. El uso de fármacos aumenta conforme avanza la edad, y la cantidad de los consumidos en la población geriátrica es, en promedio, de tres a cuatro por persona. Por otra parte, la naturaleza y la frecuencia de las reacciones adversas incrementan con la edad. No es raro que el paciente de edad que tiene varios padecimientos, como hipertensión, artritis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia cardiaca, tenga recetas para diez medicamentos o más. Con estas cantidades resulta virtualmente difícil calcular el número de reacciones adversas posibles y de interacciones de un medicamento con otro.

Efectos fisiológicos de los procesos farmacocinéticos

El envejecimiento es un proceso continuo que comienza cuando se concibe la vida. Sin embargo, la mayoría de las personas sanas no empieza a sentir los efectos de la edad, o no admite sentirlos, sino hasta que llega al tercero o cuarto decenio. Se ha calculado que después de los 25 o 30 años de edad, el gasto cardiaco, que es la cantidad de sangre que bombea el corazón por minuto, disminuye en aproximadamente 1% cada año. Esto significa que para los 65 años, el hígado y los riñones, por ejemplo, reciben considerablemente menos sangre por minuto de la que recibían 40 años antes. Esto, en particular, puede tener consecuencias importantes en la acción farmacológica y en la capacidad del cuerpo para eliminar medicamentos. Además, el tamaño de la mayor parte de los órganos del cuerpo se reduce con la edad y, por tanto, hay menos células para llevar a cabo el funcionamiento de los mismos. El proceso de envejecimiento afecta a cada uno de los procesos farmacocinéticos: absorción, distribución, metabolismo y eliminación de medicamentos.

Absorción de los medicamentos

Con la edad, el flujo sanguíneo hacia el conducto intestinal disminuye, y se reduce la superficie de absorción intestinal, así como la secreción de ácido gástrico y la movilidad intestinal. Estos cambios tienden a hacer más lenta la velocidad de absorción de los medicamentos y el inicio de acción de éstos. Asimismo, el nivel máximo del fármaco en la sangre (la concentración más alta del medicamento después de su administración) puede ser menor de lo que sería en un adulto más joven. Sin embargo, aun cuando el nivel pico del medicamento es menor, la cantidad total absorbida no se ve afectada de manera importante. Por consiguiente, el principal efecto del envejecimiento consiste en que la absorción del medicamento se torna más lenta, y en que la acción de éste se demora.

Distribución del medicamento

Con la edad, ocurren alteraciones importantes en la composición del cuerpo. El porcentaje de masa corporal magra (músculo) y el de agua corporal total disminuyen. Si uno imagina el cuerpo como un enorme matraz que se ha llenado con 35 litros (L) de líquido, y al que se añadió una dosis de medicamento, se encontrará que hay cierta concentración del medicamento por litro. Conforme se reduce el porcentaje de agua, la misma dosis producirá una concentración mayor del medicamento en el matraz.

Pues lo mismo sucede con el cuerpo. Conforme envejecemos, la misma dosis farmacológica que recibe un adulto más joven producirá una concentración más elevada en el anciano.

El porcentaje de grasa corporal (tejido adiposo) aumenta con la edad, y esto último ocasiona que los fármacos liposolubles se distribuyan más ampliamente a los órganos del cuerpo con mayor contenido de grasa, como el tejido adiposo y los músculos (que tienen un contenido modesto de grasa, pero masa grande), y queden lejos del hígado y de los riñones. En virtud de que estos últimos son los encargados del metabolismo y la eliminación de los medicamentos, cualquier desviación que aleje al medicamento de estos órganos hará que la eliminación sea más lenta, y la vida media y la duración de acción más largas.

A su vez, los fármacos hidrosolubles tendrán menos líquido corporal en el cual disolverse y se distribuirán en menor proporción a los órganos con alto contenido de grasas. Esto último, en comparación con la misma dosis del medicamento administrada a un adulto más joven, dará por resultado niveles plasmáticos más elevados y mayores efectos farmacológicos.

La concentración de proteínas en el plasma, sobre todo de albúmina, disminuye con la edad. Debido a que la mayor parte de los fármacos se unen en cierto grado a las proteínas plasmáticas, y a que sólo la concentración de "medicamento libre" produce el efecto farmacológico, cualquier disminución de las proteínas plasmáticas y de la unión del medicamento a éstas incrementará la cantidad de fármaco libre (no unido), y de esta forma la intensidad del efecto farmacológico.

En suma, el resultado global del envejecimiento en la distribución de medicamentos radica en que cualquier dosis de un medicamento de adulto producirá mayores efectos farmacológicos en el anciano si se administra la misma dosis. Los medicamentos que son afectados por cambios en la distribución farmacológica, con la edad por lo general deben administrarse en menor dosis.

Metabolismo del medicamento

La velocidad para metabolizar fármacos suele reducirse con la edad, si bien hay mucha variabilidad en ello. Las disminuciones relacionadas con la edad en el flujo sanguíneo hepático y la producción de algunas enzimas metabolizadoras microsómicas de medicamentos disminuyen la velocidad para metabolizar fármacos. Las enzimas más afectadas parecen ser las que oxidan medicamentos y que se conocen como **sistema de oxidasa de función mixta**. Los efectos farmacológicos de los medicamentos que requieren oxidación, como las benzodiacepinas (el diazepam o *Valium*), suelen prolongarse. Además, los fármacos sujetos a metabolismo de primer paso no se metabolizan en forma tan extensa durante su primer paso por el hígado, lo cual permite que se absorba mayor cantidad de medicamento, como ejemplo de mayor biodisponibilidad. Otros factores como el tabaquismo, el consumo de alcohol y la administración de ciertos fármacos, todos los cuales producen inducción enzimática microsómica, aumentan la velocidad para metabolizar medicamentos. Por lo tanto, es difícil predecir con exactitud los efectos del envejecimiento en el metabolismo de fármacos específicos, si bien la consecuencia esperada es una reducción en la velocidad del metabolismo y un aumento en la duración de la acción del fármaco.

Eliminación del medicamento

Los medicamentos se eliminan del cuerpo principalmente por excreción renal y gastrointestinal. Algunos fármacos y los metabolitos de éstos pasan por el hígado, a través del conducto biliar, hacia el intestino para ser eliminados. Existen también medicamentos que pueden reabsorberse en el torrente sanguíneo después de seguir esta vía, en lo que se conoce como el **ciclo enterohepático**. Este ciclo puede incrementar la vida media del fármaco y la duración de su acción.

Con la edad, la reducción en el flujo sanguíneo renal tiene un efecto importante en la eliminación de los medicamentos por vía renal. La excreción renal es tal vez el proceso farmacocinético más importante que es afectado por la edad. Casi todas las mediciones del funcionamiento de los riñones, como el índice de filtración glomerular y la depuración de creatinina, disminuyen de manera considerable con la edad. La duración de la acción, la concentración plasmática y los efectos farmacológicos incrementan en el caso de los medicamentos que se eliminan principalmente por excreción renal. En general, los que se eliminan sobre todo por el conducto urinario requieren cierta reducción de la dosis, la cual casi siempre se basa en la excreción urinaria de **creatinina**. La creatinina es un producto del metabolismo muscular que se elimina a través de los riñones, en proporción al índice de filtración glomerular. El análisis de laboratorio que evalúa la capacidad de los riñones para eliminar este producto se conoce como **depuración de creatinina,** y permite medir la concentración de creatinina con base en una fórmula matemática (no mostrada) que determina la velocidad de depuración de esta sustancia. Este valor se compara entonces con el valor normal esperado en adultos sanos más jóvenes. A continuación, el ajuste de la dosis se calcula con base en el nivel de funcionamiento renal individual. La concentración de creatinina en plasma aumenta con la edad y con enfermedad renal, y los efectos de la edad y de la enfermedad se reflejan en la disminución del funcionamiento renal. En el cuadro 3:1 se resumen los efectos y las principales consecuencias del envejecimiento en los procesos farmacocinéticos.

CUADRO 3:1 Cambios relacionados con la edad en los procesos farmacocinéticos

PROCESO FARMACOCINÉTICO	CAMBIO RELACIONADO CON LA EDAD
Absorción del medicamento	Disminución del flujo de sangre intestinal en la superficie y en la movilidad, demora en la absorción del medicamento e inicio lento de la acción farmacológica.
Distribución del medicamento	Disminución de agua corporal, masa corporal magra y proteínas plasmáticas, junto con aumento del contenido de grasas, de la concentración del medicamento en plasma y de los efectos farmacológicos.
Metabolismo del medicamento	Disminución del flujo sanguíneo hepático, tamaño del hígado y concentración enzimática, disminución de la velocidad para metabolizar medicamentos y mayor duración e intensidad de la acción farmacológica.
Eliminación del medicamento	Disminuciones relacionadas con la edad en el funcionamiento renal y en el flujo sanguíneo, velocidad lenta para eliminar medicamentos y aumento en la duración e intensidad de la acción farmacológica.

EFECTOS DE LA EDAD EN LA RESPUESTA A LOS MEDICAMENTOS

Resulta difícil evaluar los efectos de la edad en la respuesta a los medicamentos, pues la mayor parte de la información proviene de las observaciones de que un medicamento específico, o una clase específica de éstos, parece incrementar o reducir sus efectos en pacientes geriátricos, en comparación con los efectos que producen en adultos más jóvenes. El aumento en los efectos farmacológicos es más común, y con frecuencia se observa a modo de incremento en los efectos adversos o tóxicos. Los cambios en la sensibilidad al medicamento pueden obedecer a diversos factores, como estado general de salud, estado de nutrición, presencia de enfermedad crónica, y alteración de la respuesta farmacodinámica a medicamentos específicos.

Estado de nutrición

La nutrición es extremadamente importante para el estado de salud. Muchos ancianos viven solos o en ámbitos que no les son familiares, como los asilos. El deseo, la capacidad y la posibilidad de tener medios para preparar alimentos bien balanceados suelen estar ausentes. Una dieta adecuada es importante en relación con el funcionamiento del hígado y la capacidad de metabolizar fármacos. La falta de consumo adecuado de proteína reduce la concentración de proteínas plasmáticas, sobre todo de albúmina, tan necesarias para la unión del medicamento a dichas proteínas. El consumo de proteína también es importante para la síntesis de enzimas metabolizadoras de fármacos. Las deficiencias proteicas pueden aumentar las concentraciones de "medicamento libre" (no unido) y reducir la velocidad para metabolizarlo, y ambas cosas pueden incrementar la duración y la intensidad de la acción del fármaco.

La salud general y la capacidad del cuerpo de mantener mecanismos homeostáticos, como regulación de la temperatura corporal, presión arterial, gasto cardiaco y muchos otros procesos fisiológicos, depende en parte de que la nutrición sea adecuada. Las deficiencias nutricionales aumentan también la susceptibilidad a infecciones, enfermedades y efectos adversos a la farmacoterapia.

Presencia de enfermedades

Las principales enfermedades crónicas del envejecimiento (hipertensión, enfermedad de la arteria coronaria, diabetes, cáncer y muchas otras) tienen todas efectos que reducen el funcionamiento de los órganos vitales, sobre todo del corazón, el hígado y los riñones, lo cual disminuye la capacidad de estos órganos para metabolizar y eliminar medicamentos. Por consiguiente, en la mayor parte de los fármacos se incrementan las acciones y los efectos adversos. Las consecuencias de las enfermedades en la acción de los fármacos aumentan conforme se incrementa la cantidad de enfermedades en una persona dada. En el cuadro 3:2 se enumeran los principales efectos de algunas de las interacciones más comunes entre enfermedad y medicamento.

Alteración de la respuesta farmacodinámica

Es muy difícil evaluar cambios en la respuesta a los medicamentos que no guardan relación con los cambios en los procesos farmacocinéticos. Pese a que con la edad puede haber alguna disminución en el número de receptores del medicamento, o en la sensibilidad a estos receptores, son muy pocos los ejemplos que se han documentado adecuadamente al respecto. Uno que se menciona con frecuencia es la disminución de la sensibilidad de los ancianos a los fármacos beta adrenérgicos. Se piensa que

CUADRO 3:2 Interacciones comunes entre enfermedad y medicamento en ancianos

ENFERMEDAD	MEDICAMENTOS	CONSECUENCIA
Insuficiencia cardiaca congestiva	Depresores cardiacos, bloqueadores beta, algunos bloqueadores del calcio (verapamil, diltiazem)	Depresión cardiaca excesiva, hipotensión, paro cardiaco
Diabetes mellitus	Tiacida y diuréticos de asa, bloqueadores beta	Alteración de la glucosa en sangre
Hipertensión	Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos	Interfiere con las acciones hipertensoras de los diuréticos e inhibidores de la ECA*
Hipopotasemia	Tiacida y diuréticos de asa, glucósidos cardiacos (digoxina)	Aumenta la pérdida de potasio y puede producir arritmias cardiacas
Depresión mental	**Depresores del SNC, propranolol, antihipertensivos que producen depresión del SNC (clonidina)	Incremento de la depresión mental, precipita episodios depresivos
Hipertrofia prostática	Fármacos anticolinérgicos	Aumenta la dificultad para orinar, retención urinaria
Enfermedad renal	Antiinflamatorios no esteroideos, aminoglucósidos, anfotericina B	Disminución del funcionamiento renal, puede ocasionar insuficiencia renal
Enfermedades respiratorias, bronquitis enfisema	Bloqueadores beta no selectivos	Broncoconstricción, sufrimiento respiratorio

Abreviaturas: * ECA, enzima convertidora de angiotensina; ** SNC, sistema nervioso central.

para aumentar la frecuencia cardiaca en los adultos mayores se requiere en realidad de más de un medicamento, como el isoproterenol. Sin embargo, en la mayoría de los casos, las personas de la tercera edad son más sensibles a las acciones de los medicamentos y experimentan más efectos farmacológicos e incidencias más elevadas de efectos adversos.

Los ancianos suelen ser más sensibles a los medicamentos que deprimen el sistema nervioso central. Los sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, agentes antipsicóticos y antidepresivos con frecuencia producen efectos farmacológicos adversos excesivos en la población geriátrica. Esto se manifiesta en la forma de confusión mental, desorientación y otras alteraciones neurológicas. Algunos de los antipsicóticos, antidepresivos y antihistamínicos tienen actividad anticolinérgica (cap. 7). El exceso de efectos anticolinérgicos causa retención urinaria, estreñimiento y diversos trastornos neurológicos. Hay muchos ejemplos de medicamentos que cuando se recetan a ancianos requieren de consideración especial. En los capítulos correspondientes se presentarán observaciones geriátricas adicionales en el caso de fármacos específicos.

Acatamiento a los medicamentos en ancianos

El **acatamiento a los medicamentos** es de suma importancia en la población geriátrica. Los ancianos suelen confundirse con sus regímenes de dosis, y a menudo tienen dificultades para comprender y recordar qué es el medicamento y por qué se recetó exactamente. La confusión aumenta en los que ya tienen problemas de memoria, que viven solos y a los que no se les dedica el tiempo suficiente para instruirlos y capacitarlos en el procedimiento adecuado para la administración de medicamentos. La confusión aumenta en proporción directa con el número de distintos fármacos y los dispositivos de administración a los que se enfrenta cada individuo. El término **polifarmacia** se usa para describir la situación en que se recetan varios medicamentos. Olvidar tomar el medicamento, o no recordar si ya se tomó o no, es la causa de muchas dosis "saltadas". La presencia de efectos secundarios desagradables también contribuye al no acatamiento. En virtud de que los médicos con frecuencia se encuentran demasiado ocupados para tomar el tiempo e instruir a los pacientes, ésta es una de las funciones importantes del personal de salud. El tiempo y la paciencia son de importancia extrema para estas instrucciones. La actitud y el comportamiento de la persona que proporciona las instrucciones del medicamento recetado muchas veces son elementos clave para que el acatamiento al medicamento tenga éxito.

Otra consideración importante para el acatamiento es la forma de presentación; por ejemplo, si es líquido, en cápsula o en tableta. Muchos pacientes de edad tienen problemas para deglutir cápsulas grandes, además de que a menudo no pueden quitar la tapa del

recipiente del medicamento. Hay tapas que son fáciles de abrir para ancianos y se expenden por solicitud. Las personas de mayor edad con frecuencia tienen dificultades para leer la letra pequeña de las etiquetas, o para identificar cada uno de los medicamentos. Algunas veces puede ser útil describir los diferentes fármacos (la tableta pequeña y blanca, la grande verde, etc.) para ayudarlos a saber cuál fármaco deben tomar y en qué momento. Organizar un programa de los horarios específicos para tomar el medicamento, como antes de una comida determinada o justo antes de acostarse, también es importante para establecer una rutina con menores probabilidades de olvidarse.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Relacione la respuesta adecuada, a o b, con el enunciado numerado, en concordancia con el uso de medicamentos en ancianos.

a. Mayor duración o intensidad, o ambas cosas, de la acción del medicamento

b. Menor duración o intensidad, o ambas cosas, de la acción del medicamento

____ **1.** Cirrosis hepática

____ **2.** No acatamiento al medicamento

____ **3.** Aumento de los niveles de creatinina en sangre

____ **4.** Fármacos que causan inducción enzimática microsómica

____ **5.** Enfermedad renal

____ **6.** Nutrición deficiente

____ **7.** Medicamentos que aumentan el flujo sanguíneo hepático

____ **8.** Ciclo enterohepático de los medicamentos

____ **9.** Disminución de las proteínas plasmáticas

____ **10.** Fármacos liposolubles

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios que se proporcionan.

11. Describa tres cambios en la composición corporal que ocurren con el envejecimiento. _____

_____

_____

12. ¿Cuáles son los principales cambios relacionados con la edad que se suscitan en el hígado? _____

_____

_____

13. Describa brevemente la importancia de la creatinina en relación con el funcionamiento renal. _____

_____

_____

14. Describa tres factores de acatamiento a los medicamentos que se relacionan con el paciente geriátrico. _____

_____

_____

15. ¿Cuáles son los efectos adversos del exceso de acción farmacológica anticolinérgica en el anciano? _____

_____

_____

16. Explique cómo pueden las concentraciones menores de proteína plasmática aumentar la respuesta al medicamento. _____

_____

_____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice sus habilidades de pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. El Sr. Green tiene 75 años de edad. Se encuentra en el consultorio del médico para su primera revisión, después de que se le recetó digoxina (*Lanoxin*) una vez al día, y clorotiacida (*Diuril*) dos veces al día (bid) por insuficiencia cardiaca congestiva. Todavía tiene algunos signos de la insuficiencia cardiaca, y el paciente admite que algunas veces olvida tomar las píldoras. Tiene problemas para leer las etiquetas y no está seguro de cuál debe tomar de nuevo por la noche.

a. ¿Qué instrucciones deben darse al Sr. Green para ayudarle a mejorar su acatamiento a los medicamentos? _____

_____

b. Dos semanas después, el Sr. Green regresa a otra consulta. La frecuencia de su pulso es irregular y dice sentirse débil, con posibilidad de perder el conocimiento. ¿Qué es lo más probable que esté sucediendo al paciente? ¿Se trata de un efecto del medicamento? ¿De una interacción de un fármaco con otro? Es posible que usted tenga que consultar estos medicamentos en el *Physicians' Desk Reference (PDR®)*. _____

_____

2. La Sra. Jones tiene 68 años de edad y antecedente de diabetes e hipertensión, para lo cual toma medicamento. Con el transcurso de los años, la diabetes parece haber provocado que disminuyera el funcionamiento renal de la paciente, y en fechas recientes se ha observado proteína en sus muestras de orina. Hace poco sufrió episodios de mareo y el registro de su presión arterial hoy, durante la revisión, fue muy bajo. ¿Podría ser que la dosis del medicamento para la presión arterial sea muy alta? ¿Qué puede estar sucediendo que pudiera requerir algo de ajuste? _____

_____

3. El Sr. Smith tiene un tumor canceroso que se ha vuelto resistente a la quimioterapia. Ha bajado de peso considerablemente y tiene poco apetito. Los medicamentos para su problema cardiaco, que antes toleraba bien, han comenzado a causar toxicidad. Enumere los factores que pueden ser la causa de este incremento reciente en toxicidad farmacológica. _____

_____

4. Explique cómo el desarrollo de insuficiencia cardiaca congestiva puede disminuir la velocidad para metabolizar y eliminar medicamentos. _____

_____

Consulte el *PDR®* o el *F&C* para responder las siguientes preguntas.

5. Un varón de 74 años de edad está tomando todos los días hidroclorotiacida, digoxina, isosorbida y warfarina. También toma nitroglicerina, según se requiera. El médico le acaba de recetar eritromicina para una infección de las vías respiratorias superiores. Mientras usted habla con él, el paciente recuerda que el cardiólogo recientemente le recetó Norpace CR de 150 mg, dos veces al día. ¿Está contraindicado? ¿Debe notificarse al médico? ¿Cómo debe procederse y por qué? _____

_____

_____

6. Un varón de 70 años de edad fue diagnosticado con enfermedad de Parkinson. El médico ha decidido que comience a tomar Lodosyn. ¿Influye la edad de este paciente en la dosificación del medicamento? _____

_____

_____

7. Una paciente diabética de 63 años, con antecedente de control excelente con una dosis constante de insulina, recientemente sufrió varios episodios de hipoglucemia. El único medicamento adicional que toma para su artritis, cuatro veces al día, es ibuprofeno de 200 mg, el cual adquiere sin receta médica. Todos los resultados de los análisis muestran rangos normales, salvo por su nivel de glucosa en sangre, que está bajo. Su médico le aconseja revisar el nivel de glucosa en sangre dos veces al día y le explica cómo ajustar la dosis como corresponde. ¿Qué otros factores pueden estar interviniendo? _____

_____

_____

Conexión en Internet

Dos sitios de Internet que se enfocan en el proceso del envejecimiento son el del **National Institute of Aging** ("Instituto Nacional del Envejecimiento"), en (http://www.nih.gov./nia) y el **National Council on Aging** ("Consejo Nacional sobre el Envejecimiento"), en (http://www.ncoa.org). Una vez que haya entrado en la página del National Institute of Aging, haga clic en *What's New* ("Qué hay de nuevo"). Aparecerán varios temas relacionados con el envejecimiento. Explore algunos de ellos para observar el tipo de información disponible. Haga clic en *Health Information* ("Información de salud") y elija el encabezado *Alzheimer's disease* ("enfermedad de Alzheimer"). Haga clic en los siguientes encabezados en orden consecutivo para comprender mejor la enfermedad: *Alzheimer's Disease Publications: Publications Online* ("Publicaciones sobre la enfermedad de Alzheimer: publicaciones en línea"), *Alzheimer's disease: Unraveling the Mystery* ("Enfermedad de Alzheimer: descifrando el misterio").

Organice una breve presentación sobre la enfermedad de Alzheimer y expóngala a su grupo. Esto proporcionará información que servirá de antecedente cuando en el capítulo 7 se hable de los medicamentos que se utilizan para tratar esta enfermedad.

Lecturas adicionales

Carlson, J. E. 1996. Perils of polypharmacy: 10 steps to prudent prescribing. *Geriatrics* 51(7):26.

Cohen, G. D. 2002. The psychiatric consultant: Advising older adults who are contemplating retirement. *Geriatrics* 57(8):37.

Hall, G. R. 1996. Acute confusion in the elderly: What to do when the clouds roll in. *Nursing* 26(7):32.

Marin, D. B., Sewell, M. C., and Schlechter, A. 2002. Alzheimer's disease. *Geriatrics* 57(2):36.

Miller, C. A. 2002. Helping older adults reduce the cost of the drugs they need. *Geriatrics Nursing* 23(4):230.

Neugroschle, J. 2002. Agitation. *Geriatrics* 57(4):33.

Sable, J. A., Dunn, L. B., and Zisook, S. 2002. Late-life depression. *Geriatrics* 57(2):18.

Smith, M. K., and Sullivan, J. M. 1997. Nurses' and patients' perceptions of most important caring behaviors in a long-term care setting. *Geriatric Nursing* 18(2):70.

Worfolk, J. B. 1997. Keep frail elders warm. *Geriatric Nursing* 18(1):7.

capítulo

4

Revisión matemática y cálculo de dosis

Términos clave

decimal: otra forma de escribir una fracción, cuando el denominador es 10, 100, 1 000 y así sucesivamente.

denominador: número inferior de una fracción, que indica el número de parte de un entero.

fracción: parte de un entero.

fracción impropia: fracción cuyo valor es igual o mayor a 1.

fracción propia: fracción cuyo valor es inferior a 1.

numerador: número superior de una fracción, que muestra la parte.

número mixto: número que se escribe con un número entero y una fracción.

porcentaje: fracción decimal con denominador de 100.

proporción: ecuación matemática que expresa igualdad entre dos razones.

razón: relación entre un número y otro, que se expresa en números enteros (1:5), o a modo de fracción ($\frac{1}{5}$).

solución: mezcla homogénea de dos o más sustancias.

soluto: sustancia que se disuelve en un solvente, y que por lo general se encuentra presente en menor cantidad.

solvente: porción líquida de una solución, que es capaz de disolver otra sustancia.

Enfoque del capítulo

En este capítulo se revisan las operaciones matemáticas básicas que se requieren para el cálculo de medicamentos. También se proporcionan ejemplos que muestran claramente cómo plantear y resolver los diferentes tipos de problemas de dosificación, que son necesarios para la administración adecuada de fármacos.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo será capaz de:

- resolver problemas básicos de aritmética, incluidos fracciones, decimales y porcentajes
- realizar conversiones de una unidad métrica de medición a otra
- plantear ecuaciones de razón y proporción y resolver la incógnita
- resolver problemas de medicamentos que conlleven soluciones y formas de dosificación sólida
- resolver problemas relacionados con dosis pediátricas



INTRODUCCIÓN

En virtud de que la intensidad de la respuesta a un medicamento se relaciona directamente con la dosificación (relación entre dosis y respuesta), en el ejercicio de la medicina es esencial la adecuada administración de la dosificación. Los medicamentos cuyos nombres se parecen visual o fonéticamente (por ejemplo, *Demerol*/dicumarol, *Isordil*/isuprel) pueden ocasionar que la selección de éstos sea inadecuada. Los errores en los cálculos de la dosis producen una respuesta farmacológica insuficiente, o efectos excesivos y potencialmente nocivos. Por consiguiente, es fundamental que la persona que tiene la responsabilidad de administrar medicamentos comprenda los procedimientos adecuados para el cálculo de las dosis.

FRACCIONES, DECIMALES Y PORCENTAJES

A continuación se presenta una breve revisión de fracciones, decimales y porcentajes, para refrescar la memoria sobre los procedimientos aritméticos básicos que se utilizan en el cálculo de dosificaciones.

Fracciones

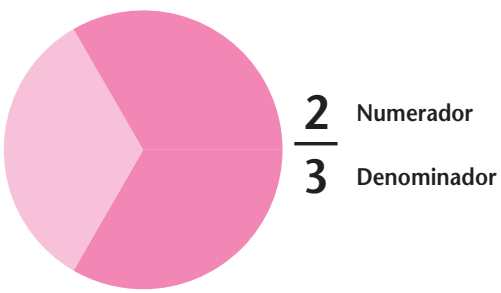
Cuando algo se divide en partes iguales, una de las partes recibe el nombre de **fracción** (parte de un entero). La fracción consta de dos números: el numerador y el denominador. El **numerador** es el número que aparece en la parte superior de la fracción, e indica cuántas partes son. El **denominador** es el número que aparece en la parte inferior e indica en cuántas partes se ha dividido algo (véase figura 4:1).

Fracciones propias

Las fracciones cuyo valor es menor a 1 (el numerador es más pequeño que el denominador) reciben el nombre de **fracciones propias**. Las siguientes son ejemplos de fracciones propias:

$$\frac{1}{4} \quad \frac{2}{3} \quad \frac{7}{8} \quad \frac{9}{10}$$

FIGURA 4:1 La fracción $\frac{2}{3}$



La fracción $\frac{2}{3}$ representa dos de tres porciones del mismo tamaño de un entero.

Fracciones impropias

Las fracciones cuyo valor es igual o mayor a 1 (el numerador es igual, o más grande que el denominador) reciben el nombre de **fracciones impropias**. Los siguientes son ejemplos de fracciones impropias.

$$\frac{5}{5} \quad \frac{7}{5} \quad \frac{11}{6} \quad \frac{15}{8}$$

Una fracción impropia se escribe como **número mixto**, que es el número entero, más el residuo fraccional, y se calcula dividiendo el denominador de la fracción impropia entre el numerador, y colocando el restante sobre el denominador original. Si no hay restante, las fracciones impropias se han cambiado a números mixtos:

$$\frac{5}{5} = 1 \qquad \frac{7}{5} = 1\frac{2}{5}$$

$$\frac{11}{6} = 1\frac{5}{6} \qquad \frac{24}{8} = 3$$

Los términos de la fracción pueden cambiarse sin alterar su valor. Multiplicar o dividir el numerador y el denominador de una fracción utilizando el mismo número no cambia el valor de la fracción, como se muestra en los siguientes ejemplos:

$$\frac{2 \div 2}{4 \div 2} = \frac{1}{2} \qquad \frac{2 \times 3}{4 \times 3} = \frac{6}{12}$$

Por lo general, las fracciones se escriben en su expresión reducida o mínima. Por ejemplo:

$$\frac{6}{12} \text{ reducida a } \frac{1}{2}$$

Reducción de fracciones a su expresión mínima

La fracción se reduce a su expresión mínima al dividir el numerador y el denominador por el número más grande que dividirá a ambos igualmente. Por ejemplo:

$$\frac{15}{20} \div \frac{5}{5} = \frac{3}{4} \qquad \frac{35}{49} \div \frac{7}{7} = \frac{5}{7}$$

Multiplicación de fracciones

Las fracciones se multiplican al multiplicar los numeradores juntos y los denominadores juntos, y reduciendo el resultado a su mínima expresión. Por ejemplo:

$$\frac{2}{3} \times \frac{3}{4} = \frac{6}{12} = \frac{1}{2}$$

Si la fracción tiene números grandes, éstos se reducen dividiendo el numerador y el denominador entre el mismo número. Este proceso de cancelación se repite cuantas veces sea necesario. Por ejemplo:

$$\frac{\overset{1}{\cancel{9}}}{\underset{2}{\cancel{18}}} \times \frac{\overset{1}{\cancel{27}}}{\underset{2}{\cancel{54}}} = \frac{1}{4}$$

$$\frac{\overset{1}{\cancel{4}}}{\underset{2}{\cancel{6}}} \times \frac{\overset{1}{\overset{2}{\cancel{12}}}}{\underset{2}{\overset{4}{\cancel{16}}}} = \frac{1}{2}$$

Para multiplicar un número entero por una fracción, se coloca el número entero sobre un denominador de 1, y a continuación se multiplican los numeradores y denominadores. Por ejemplo:

$$10 \times \frac{1}{2} = \frac{10}{1} \times \frac{1}{2} = \frac{10}{2} = 5$$

División de fracciones

Dividir una fracción entre otra es similar a la multiplicación de fracciones. Sin embargo, primero debe invertirse el divisor, antes de multiplicar los numeradores y los denominadores juntos. Por ejemplo:

$$\frac{2}{3} \div \frac{3}{4}$$

$$\frac{2}{3} \times \frac{4}{3} = \frac{8}{9}$$

Si el divisor es un número entero, se coloca sobre 1, se invierte, y se multiplica como antes. Por ejemplo:

$$\frac{3}{4} \div 4 = \frac{3}{2} \div \frac{4}{1} = \frac{3}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{3}{16}$$

Decimales

Cualquier número entero puede dividirse en décimas (0.1), centésimas (0.01), milésimas (0.001), y así sucesivamente. Estas divisiones de un número entre órdenes de 10 (10, 100, 10 000, etc.) se conocen como fracciones decimales, o **decimales**, las cuales son otra manera de expresar fracciones. Por ejemplo:

$$\frac{1}{10} = 0.1 \qquad \frac{1}{100} = 0.01 \qquad \frac{1}{1\,000} = 0.001$$

Para convertir una fracción a decimales, simplemente se divide el numerador entre el denominador. Cabe notar que quizá sea necesario añadir ceros después del punto decimal en el dividendo. Por ejemplo:

$$\frac{1}{4} = 4\overline{)1.00} = 0.25$$

Para convertir un decimal a una fracción, se coloca el número decimal sobre el orden de 10 (10, 100, 1 000, etc.) que corresponde al último lugar del decimal, y se reduce a su expresión mínima. Por ejemplo:

$$\underset{\text{décimas}}{0.5} = \frac{5}{10} = \frac{1}{2} \qquad \underset{\text{centésimas}}{0.25} = \frac{25}{100} = \frac{1}{4}$$

$$\underset{\text{milésimas}}{0.005} = \frac{5}{1\,000} = \frac{1}{200}$$

Multiplicación de decimales

La multiplicación de decimales es similar a multiplicar números enteros, salvo por la colocación del punto decimal. Después de multiplicar dos números decimales, se suma el número total de lugares decimales (lugares a la derecha de cada punto decimal), y se cuenta, de derecha a izquierda, en el número total de lugares decimales de la respuesta (el producto). El punto decimal se anota frente al último número contado. Por ejemplo:

$$\begin{array}{rl} 1.25 & \text{(2 lugares decimales)} \\ \times\ 0.25 & \text{(2 lugares decimales)} \\ \hline 625 & \\ 250 & \\ \hline 0.3125 & \text{(4 lugares decimales)} \end{array}$$

Cuando una respuesta tiene menos números que el total de lugares decimales, se añaden ceros a modo de rellenos para compensar la diferencia.

$$\begin{array}{rl} 0.5 & \text{(1 lugar decimal)} \\ \times\ 0.1 & \text{(1 lugar decimal)} \\ \hline 0.05 & \text{(2 lugares decimales)} \end{array}$$

División de decimales

Cuando se dividen decimales se desplaza el lugar del decimal en el divisor hacia el extremo derecho, y después se mueve el lugar decimal en el número que se divide, entre el mismo número de lugares. Por ejemplo:

$$25 \div 0.05 = 0.05\overline{)25.000}\ \overset{500.0}{}$$

(2 lugares) (2 lugares)

$$0.010 \div 0.5 = .5\overline{)0.010}\ \overset{0.02}{}$$

(1 lugar) (1 lugar)

Porciento

Porcentaje quiere decir por cada ciento. De modo que el **porciento** es una fracción decimal, con denominadores de 100. Véase el siguiente ejemplo:

$$10\% = \frac{10}{100} = 0.10$$

$$25\% = \frac{25}{100} = \frac{1}{4} = 0.25$$

Multiplicación de porcentajes

El porcentaje se cambia a un decimal (en centésimas) y se multiplica. Por ejemplo:

15 porciento de 75

$$\begin{array}{rl} 75 & \\ \times\ 0.15 & \text{(2 lugares} \\ \hline 375 & \text{decimales)} \\ 75 & \\ \hline 11.25 & \text{(2 lugares decimales)} \end{array}$$

0.2 porciento de 50

$$\begin{array}{rl} 50 & \\ \times\ 0.002 & \text{(3 lugares decimales)} \\ \hline 0.100 & \text{(3 lugares decimales)} \end{array}$$

Cálculo de dosis

En la actualidad, los profesionales de la salud son muy afortunados porque los fabricantes farmacéuticos preparan y expenden en el mercado la mayor parte de los medicamentos en dosis convenientes. En Estados Unidos, el sistema métrico ha reemplazado esencialmente al sistema que antes era utilizado por los boticarios, de modo que rara vez se necesitan conversiones matemáticas. Asimismo, el concepto de empaque por dosis unitaria elimina en buena medida el tiempo que se requería para el cálculo y la preparación del medicamento. Sin embargo, en algunas situaciones todavía se precisan los cálculos. Estas situaciones conllevan sobre todo la preparación de una dosis del medicamento de una solución en abasto, frasco, tableta divisible o cálculo de dosis, a partir del peso ponderal o de otra medición corporal.

Cálculos básicos

La **razón** es la relación entre un número y otro, que se expresa en números enteros (1:5) o a modo de fracción ($\frac{1}{5}$). La expresión mínima de una razón se determina dividiendo el número más pequeño entre el número más grande. En este ejemplo, la razón sería de 5:1.

Proporción es la ecuación matemática que expresa igualdad entre dos razones.

EJEMPLO 25:5 = 50:10

El primer término (25) y el último (10) reciben el nombre de extremos. El segundo (5) y el tercero (50) reciben el nombre de medios. El producto (multiplicación) de los extremos debe ser igual al producto de los medios.

EJEMPLO

$$\begin{array}{c} \text{medios} \\ \downarrow \quad \downarrow \\ 25{:}5 = 50{:}10 \\ \uparrow \qquad \uparrow \\ \text{extremos} \end{array}$$

$$25 \times 10 = 5 \times 50$$

$$250 = 250$$

Cuando se desconoce uno de los números en la proporción, la ecuación de la proporción se resuelve para la incógnita (que se indica como *X*).

EJEMPLO Hay 10 miligramos (mg) de medicamento por mililitro (ml) de solución. ¿Cuántos mililitros deben administrarse para proporcionar 65 mg de medicamento?

10 mg:1 ml (lo que se sabe) = 65 mg:*X* ml (lo que se necesita saber)

$$10X = 65$$

$$X = 6.5 \text{ ml}$$

Recuerde, la razón conocida más pequeña se coloca a la izquierda del signo de igualdad, en tanto que la razón desconocida se coloca a la derecha del signo de igualdad. El valor de *X* se encuentra al multiplicar los medios y los extremos.

Sistemas de medición

Sistema métrico

El sistema métrico es el preferido para mediciones científicas. Las unidades de medición de este sistema son el metro (longitud), el gramo (peso) y el litro (volumen). Una característica conveniente del sistema métrico es que las mediciones se encuentran en

progresión decimal, de modo que 10 unidades de un tamaño son iguales a 1 unidad del tamaño siguiente.

Los nombres en el sistema métrico se forman uniendo prefijos griegos y latinos a los términos *metro*, *gramo* y *litro*.

mili — $\frac{1}{1\,000}$ (0.001) deca — 10

centi — $\frac{1}{100}$ (0.01) hecto — 100

deci — $\frac{1}{10}$ (0.1) kilo — 1 000

Sistema del boticario

Se trata de un antiguo sistema de medición que rara vez se utiliza en la actualidad. La unidad básica de medición es el grano (gr), cuyo peso equivalente es de 0.06 gramos. Sólo se han incluido unos cuantos valores de conversión para mostrar la relación que guarda con el sistema métrico decimal.

Sistema casero

El sistema casero es un método menos exacto de medición que se usa principalmente en casa, donde las dosis se expresan en términos de mediciones domésticas comunes como: cucharadita, cucharada y onzas líquidas.

Tablas de conversión

Pesos

1 kilogramo (kg) = 1 000 gramos (g)

1 gramo (g) = 1 000 miligramos (mg)

1 miligramo (mg) = 1 000 microgramos (µg)

1.5 granos (gr, sistema de boticarios) = 100 mg

1 grano (gr, sistema de boticarios) = 60.0 mg

$\frac{1}{2}$ grano (gr, sistema de boticarios) = 30.0 mg

Volúmenes

1 litro (L) = 1 000 mililitros (ml), 1 000 centímetros cúbicos (cc) o aproximadamente 1 cuarto de galón

500 ml = aproximadamente 1 pinta (1/8 de galón)

250 ml = aproximadamente 8 onzas líquidas = 1 taza

30.0 ml = aproximadamente 1 onza líquida

1.0 ml = 1.0 cc (centímetro cúbico)

Mediciones caseras aproximadas

60 gotas (gtt) = 1 cucharadita (cdta)

1 cucharadita (cdta) = aproximadamente 5.0 ml

1 cucharada (cda) = aproximadamente 15.0 ml

2 cucharadas (cdas) = aproximadamente 1 onza líquida (oz)

1 taza de medir = aproximadamente 8 onzas líquidas (oz)

Conversiones

Con frecuencia es necesario hacer conversiones de concentraciones de solución, de litros (L) a mililitros (ml), así como de pesos de medicamentos, de gramos (g) a miligramos (mg) o microgramos (µg). Es esencial conocer los equivalentes en el sistema métrico para realizar estas conversiones básicas. Los problemas de conversión pueden plantearse como proporciones y resolverse determinando el valor de *X*.

EJEMPLO Convertir 1.5 litros (L) a ml.

$$1\text{ L}:1\,000\text{ ml} = 1.5\text{ L}:X$$
$$1\,X = 1\,500\text{ ml}$$
$$X = 1\,500\text{ ml}$$

Un planteamiento alterno es representar la ecuación de proporción como fracción:

EJEMPLO Convertir 1.5 litros a ml.

$$\frac{1\text{ l}}{1\,000\text{ ml}} = \frac{1.5\text{ l}}{X\text{ ml}}$$
$$X = 1\,000 \times 1.5$$
$$X = 1\,500\text{ ml}$$

EJEMPLO Convertir 750 ml a litros (L).

$$\frac{1\,000\text{ ml}}{1\text{ l}} = \frac{750\text{ ml}}{X\text{ l}}$$
$$1\,000\,X = 750$$
$$X = \frac{750}{1\,000}$$
$$X = 0.75\text{ l}$$

EJEMPLO Convertir 0.25 g a miligramos (mg).

$$\frac{1\text{ g}}{1\,000\text{ mg}} = \frac{0.25\text{ g}}{X\text{ mg}}$$
$$X = 1\,000 \times 0.25$$
$$X = 250\text{ mg}$$

EJEMPLO Convertir 350 mg a gramos (g).

$$\frac{1\,000\text{ mg}}{1\text{ g}} = \frac{350\text{ mg}}{X\text{ g}}$$
$$1\,000X = 350$$
$$X = \frac{350}{1\,000}$$
$$X = 0.35\text{ g}$$

En ocasiones es necesario convertir de un sistema de medición a otro.

EJEMPLO Convertir 500 ml a onzas (oz).

$$\frac{250\text{ ml}}{8\text{ oz}} = \frac{500\text{ ml}}{X\text{ oz}}$$
$$250X = 500 \times 8$$
$$250X = 4\,000$$
$$X = 16\text{ oz}$$

PROBLEMAS DE PRÁCTICA

Realice las siguientes conversiones:

1. 500 mg = _____ g
2. 0.45 g = _____ mg
3. 0.03 L = _____ ml
4. 4 cdas = _____ ml
5. 60 ml = _____ oz

Resolver las siguientes conversiones, planteándolas como ecuaciones de proporción:

6. 6 cucharaditas (cdtas) a cucharadas (cdas)
7. 1.5 pintas a ml
8. 5 granos (gr) a mg
9. 500 microgramos (μg) a mg
10. 2 500 gramos (g) a kg

Soluciones

Una **solución** es la mezcla homogénea de dos o más sustancias. La porción líquida de la solución se conoce como el **solvente**, y la sustancia que se disuelve en el solvente es el **soluto**. Por lo general, las soluciones se expresan en porcentajes, y hay tres tipos de soluciones de porcentajes:

Peso en peso (P/P)

Las soluciones de peso en peso contienen el peso determinado de un medicamento (o de otro soluto) en un peso definido del solvente, de modo que la solución final es 100 partes por peso.

EJEMPLO Una solución de 10% (P/P) de cloruro de sodio contendría 10 g de cloruro de sodio en 90 g de agua.

Peso en volumen (P/V)

Las soluciones de peso en volumen contienen un peso determinado de soluto (medicamentos, sales) en suficiente solvente, para que la solución final contenga 100 partes por volumen.

EJEMPLO Una solución de 10% (P/V) de cloruro de sodio contendría 10 g de cloruro de sodio en suficiente agua para hacer 100 ml de la solución final.

Volumen en volumen (V/V)

Las soluciones de volumen en volumen contienen un volumen definido de soluto, al que se añade suficiente agua para que la solución final sea de 100 partes por volumen.

EJEMPLO Una solución de 10% (V/V) de cloruro de sodio contendría 10 ml de cloruro de sodio (solución a 100%) en suficiente agua para hacer una solución final de 100 ml.

Cálculo de dosis

La ecuación de proporción es útil para calcular dosis. Es posible determinar el término desconocido de una proporción cuando se conocen los otros tres términos y la ecuación se plantea adecuadamente.

EJEMPLO La inyección de sulfato de morfina para uso intravenoso se expende en una concentración de 8 mg/ml de solución. Calcular el número de ml que se requieren para administrar una dosis de 20 mg de sulfato de morfina.

$$\frac{8\text{ mg}}{1\text{ ml}} = \frac{20\text{ mg}}{X\text{ ml}}$$
$$8X = 20$$
$$X = 2.5\text{ ml}$$

EJEMPLO Se ordenan 50 mg de secobarbital (elíxir). El frasco de abasto contiene 22 mg de secobarbital en 5 ml de solución. ¿Cuántos mililitros debe recibir el paciente?

$$\frac{22\text{ mg}}{5\text{ ml}} = \frac{50\text{ mg}}{X\text{ ml}}$$
$$22X = 50 \times 5$$
$$22X = 250$$
$$X = 11.3636, \text{ u } 11.4\text{ ml}$$

EJEMPLO Se ordenan 75 mg de meperidina (*Demerol*) para administrarse por vía intramuscular (IM). El *Demerol* se expende en una solución de 5% (P/V). Una solución de 5% (P/V) sería de 5 g de *Demerol* en 100 cc o 50 mg/1 ml, como está escrito en la etiqueta del frasco. ¿Cuántos ml de *Demerol* deben administrarse al paciente?

$$\frac{50\text{ mg}}{1\text{ ml}} = \frac{75\text{ mg}}{X\text{ ml}}$$
$$50X = 75$$
$$X = \frac{75}{50}$$
$$X = 1.5\text{ ml}$$

EJEMPLO Por lo general, la insulina se administra en una jeringa que corresponde a la concentración de la solución de abasto (40 unidades por 40 U-ml y jeringa de U-40; 100 unidades por 100 U-ml y una jeringa de 100 U). Si no se dispone de una jeringa de insulina, se puede utilizar una de tuberculina. Sin embargo, la dosis unitaria debe convertirse a ml, utilizando el método de proporciones. ¿Cuál sería la dosis en mililitros para una orden de 20 unidades de insulina, cuando sólo se dispone de insulina de 100 U?

$$\frac{100\text{ unidades}}{1\text{ ml}} = \frac{20\text{ unidades}}{X\text{ ml}}$$
$$100X = 20$$
$$X = \frac{20}{100}$$
$$X = 0.2\text{ ml}$$

EJEMPLO Se ordenan 60 mg de un medicamento, el cual se expende en tabletas de 20 mg. ¿Cuántas tabletas se necesitan? El problema requiere plantear una fracción con base en la fórmula:

$$\frac{\text{Dosis deseada}}{\text{Dosis disponible}} = \frac{60\text{ mg}}{20\text{ mg (1 tableta)}} = \frac{3}{1} = 3\text{ tabletas}$$

Una variante de este problema sería que se solicitaran 10 mg del medicamento:

$$\frac{\text{Dosis deseada}}{\text{Dosis disponible}} = \frac{10\text{ mg}}{20\text{ mg (1 tableta)}} = \frac{1}{2}\text{ tableta}$$

(la tableta debe dividirse para fragmentarse)

EJEMPLO Se ordena una inyección de 1 000 unidades de antitoxina tetánica, la cual se expende en ampolletas de 100 unidades/ml. ¿Cuántos mililitros deben inyectarse?

$$\frac{\text{Dosis deseada}}{\text{Dosis disponible}} = \frac{1\,000\text{ unidades}}{1\,500\text{ unidades (por mililitro)}} = \frac{2}{3}$$
$$= \frac{2}{3}\text{ml} = 3\overline{)2.00}\ 0.66\text{ ml}$$

Cálculo de dosis pediátricas

El cálculo de las dosis pediátricas se basa en la edad, la superficie corporal (*body surface area*, BSA) y el peso corporal. A continuación se presentan las fórmulas que se utilizan para realizar estos cálculos. La fórmula de BSA es la más usual.

Regla de Young:

$$\frac{\text{edad del niño}}{\text{edad del niño}} + 12 \times \text{dosis adulta} = \text{dosis pediátrica}$$

Regla de Clark:

$$\frac{\text{peso del niño}}{68\text{ kg}} \times \text{dosis adulta} = \text{dosis pediátrica}$$

Regla de Fried:

$$\frac{\text{edad en meses}}{150} \times \text{dosis adulta promedio} = \text{dosis pediátrica}$$

Regla de superficie corporal (BSA):

$$\frac{\text{BSA del niño (metros cuadrados)}}{1.7} \times \text{dosis adulta} = \text{dosis pediátrica}$$

EJEMPLO Catalina acaba de cumplir tres años y pesa 13.5 kg. Su madre desea saber cuánto jarabe para la tos debe darle. Las instrucciones se borraron del frasco y sólo se leen las dosis para adultos: 2 cucharadas cada 4 horas. ¿Cuánto jarabe debe dar a la niña?

Regla de Young: $\frac{3}{3} + 12 \times 10$ ml = dosis para la niña

$\frac{1}{5} \times 10$ ml = 2 ml

Regla de Clark: $\frac{30}{150} \times 10$ ml = dosis para la niña

$\frac{1}{5} \times 10$ ml = 2 ml

Regla de Fried: $\frac{36}{150} \times 10$ ml = dosis para la niña

0.24×10 ml = 2.4 ml

Cálculo de dosis con base en el peso corporal

En ocasiones, las dosis de los medicamentos se administran con base en el peso corporal, por ejemplo, en mg/kg, lo cual requiere convertir libras a kilogramos (1 kg = 2.2 libras). La dosis/kg se multiplica entonces por el número de kilogramos.

EJEMPLO Se ordenan 7.5 mg/kg del antibiótico amikacina para administración intravenosa (IV) en un paciente que pesa 110 libras. El antibiótico se expende en un frasco de 100 mg por 2 ml. ¿Cuántos miligramos se requieren y en qué volumen?

Paso 1: Convertir las libras a kilogramos
110 libras divididas entre 2.2 libras/kg = 50 kg

Paso 2: Determinar cuántos mg del medicamento se requieren
7.5 mg/kg × 50 kg = 375 mg

Paso 3: Determinar cuántos ml de la solución de abasto contienen 375 mg, con base en el método de la ecuación de proporción.
100 mg:2 ml = 375 mg:*X* ml
100 *X* = (375)(2) o 750
X = 750/100 = 7.5 ml de solución del frasco ($3\frac{3}{4}$ frascos)

EJEMPLO Si el paciente del problema anterior fuera un lactante que pesa 9 kg, con una superficie corporal de 0.44 metros cuadrados, ¿cuál sería la dosis de acuerdo con la regla de la BSA?

Regla de la BSA: BSA del niño (metros cuadrados)/1.7 × dosis adulta

$\frac{0.44}{1.7} \times 375$ mg

$= 0.258 \times 375 = 96.75$ mg o 97 mg

Debido a que los frascos contienen $\frac{100\text{ mg}}{2\text{ ml}}$, calcular el volumen

$\frac{100\text{ mg}}{2\text{ ml}} = \frac{97\text{ mg}}{X\text{ ml}}$

100 *X* = (2)(97) o 194

X = 1.94 ml de solución del frasco

EJEMPLO Se ordenó una dosis de carga de cápsulas de digoxina (*Lanoxicaps*) de 10 μg/kg para un paciente que pesa 154 libras. El medicamento se expende en cápsulas de 50, 100 y 200 μg. ¿Cuántas cápsulas deben administrarse?

Paso 1: Convertir las libras a kilogramos.
154 libras divididas entre 2.2 lb/kg = 70 kg

Paso 2: Determinar cuántos microgramos se necesitan.
70 kg × 10 μg/kg = 700 μg o 0.7 mg

Paso 3: Determinar cuántas cápsulas se necesitan.
0.2 mg:cápsula = 0.7 mg:*X*
0.2 *X* = 0.7
X = 3.5 cápsulas (3 cápsulas de 200 μg y 1 cápsula de 100 μg)

Vigilancia de la velocidad de infusión intravenosa

Con frecuencia, a los pacientes hospitalizados se les administra el medicamento por infusión IV lenta. A los medicamentos se suelen añadir diversas soluciones IV estériles, como la inyección de cloruro de sodio, la United States Pharmacopeia (USP) o inyección de dextrosa (5%). Las concentraciones y

soluciones farmacológicas se preparan en la farmacia del hospital. Las soluciones de infusión IV deben prepararse en condiciones asépticas; las mezclas de medicamentos y soluciones deben ser químicamente compatibles, y la solución de la infusión por lo general debe ajustarse a un valor de pH específico. La preparación de estas soluciones siempre debe realizarse de acuerdo con los procedimientos establecidos por el hospital, y debe ser revisada por un farmacéutico.

Después de instaurar una línea IV abierta, se administra la solución farmacológica de acuerdo con una velocidad específica de infusión, en gotas por minuto. Por lo general son 15 gotas/ml de solución, pero esta cifra puede variar con la viscosidad de cada una de las soluciones. Debido a que muchas veces se llama al personal secundario de servicios de la salud para que vigile la velocidad de infusión, se presenta el siguiente ejemplo para ilustrar los principios requeridos.

Fórmula para ajustar la velocidad de infusión IV:

$$\frac{\text{ml de solución IV} \times \text{número de gotas/ml}}{\text{horas de administración} \times 60 \text{ minutos}} = \text{gotas por minuto}$$

EJEMPLO Se ordenó una infusión IV de furosemida (*Lasix*) de 2 mg/min durante 4 h para un paciente con edema grave. La farmacia del hospital preparó la solución de la infusión, añadiendo 480 mg (2 mg/min × 60 × 4) en 500 ml de inyección de cloruro de sodio, USP. ¿Cuántas gotas por minuto deben administrarse?

$$\frac{500 \text{ ml} \times 15 \text{ gotas/ml}}{4 \text{ horas} \times 60 \text{ minutos}} = \frac{7\,500}{240} = 31.25 \text{ gotas/min}$$

El flujo IV se regula contando las gotas (al número entero más cercano) durante 15 minutos, y multiplicando el resultado por 4 (durante 1 min). La pinza del tubo IV se ajusta hasta alcanzar la velocidad correcta.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Relacione el término en la columna izquierda, con el grupo de ejemplos correspondientes de la columna derecha. Use sólo una vez cada grupo de ejemplos.

___ **1.** Números mixtos

___ **2.** Decimales

___ **3.** Fracciones propias

___ **4.** Denominador

___ **5.** Fracciones

___ **6.** Numerador

___ **7.** Fracciones impropias

a. $\frac{8}{16}, \frac{13}{27}, \frac{3}{4}$

b. $\frac{15}{12}, \frac{4}{3}, \frac{39}{18}$

c. $1\frac{1}{2}, 15\frac{4}{5}, 5\frac{17}{18}$

d. 1.5, 0.75, 12.3333

e. el 3 en $\frac{3}{4}$

f. el 4 en $\frac{3}{4}$

g. $\frac{1}{2}, \frac{7}{10}, \frac{5}{12}$

Responda la siguiente pregunta en el espacio proporcionado.

8. Defina qué es *solución*, *soluto* y *solvente*. _____

_____

_____

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios que se proporcionan.

1. Convierta 0.125 g a miligramos. _____

2. Convierta 1 200 ml a litros. _____

3. ¿A cuántos mililitros equivalen dos cucharadas de jarabe para la tos? _____

4. ¿A cuántos miligramos equivale un cuarto de grano? _____

5. ¿A cuántos mililitros equivalen 4 onzas líquidas? _____

6. Se ordenan 2.5 mg de glipizida (*Glucotrol*). Se expende en tabletas divisibles de potencia de 5 y 10 mg. Calcule la dosis. ¿Por qué se administrará este medicamento? (Consulte el *PDR*®.) _____

_____

_____

7. Después de varios días, se aumentó de 6 a 7.5 mg la dosis de glipizida para el paciente de la pregunta anterior. Calcule la dosis. _____

8. Se ordenaron 75 mg de jarabe de *hidrocloruro de demerol* (USP), el cual contiene 50 mg de *hidrocloruro de demerol* por cada 5 ml. Calcule la dosis. ¿Cuál es el nombre genérico de este medicamento? (Consulte el *PDR*®.) _____

_____

_____

9. Varias horas después, el paciente de la pregunta 8 se quejó de dolor grave. Se cambió la orden a 100 mg, administrados con inyección intramuscular (IM). El *hidrocloruro de demerol* se expende en solución, en ampolletas de 50 mg/ml. Calcule la dosis parenteral. _____

10. La ampolleta de un medicamento para inyección parenteral tiene una etiqueta que dice: "1 ml contiene 50 mg". Calcule la cantidad requerida para administrar una dosis de 30 mg. _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su capacidad de pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Suponga que durante el verano trabaja de interno en la farmacia de un hospital universitario. Una de sus obligaciones es preparar dosis deseadas, a partir de dosis disponibles, para obtener el peso correcto o el número de unidades correcto de los medicamentos en cada orden que el farmacéutico surte. Indique cuáles son los cálculos para la cantidad correcta de medicamento de cada una de las siguientes órdenes que se surtieron el primer día en que usted trabajó en la farmacia. _____

a. La primera orden fue de 90 mg de medicamento, el cual se expende en tabletas de 30 mg. ¿Cuántas tabletas se necesitan? _____

b. La segunda orden es de 2 000 unidades de antitoxina tetánica, la cual se expende en una ampolleta de 1 500 unidades/ml. ¿Cuántos mililitros deben inyectarse? _____

c. La tercera orden requería 70 mg de secobarbital. El frasco de abastecimiento contiene 22 mg de secobarbital en 5 ml de solución. ¿Cuántos mililitros debe recibir el paciente? _____

2. Alberto acaba de terminar su capacitación como asistente de farmacéutico, y la semana que acaba de transcurrir comenzó a trabajar en el dispensario de un asilo. Una de sus obligaciones es calcular el número de mililitros de órdenes de medicamento por medicamento en miligramos. Indique cómo calcularía las siguientes órdenes para los pacientes si usted trabajara donde lo hace Alberto.

a. Hay una orden de 100 mg de *Demerol* para administrarse IM. La etiqueta en el frasco de abastecimiento de *Demerol* dice que está en una solución de 5%, o de 50 mg por ml. _____

b. Una de las órdenes es de 30 unidades de insulina para un paciente diabético. La etiqueta en el frasco de abastecimiento dice U-100, o 100 unidades por ml. _____

3. Hay una orden para diazepam (*Valium*) de 0.5 mg/kg, para administrarse por vía oral. El paciente pesa 50 kg. El *Valium* se expende en tabletas de 2, 5 y 10 mg. ¿Cuántos miligramos se necesitan y qué combinación de tabletas debe administrarse? _____

4. La suspensión oral de ampicilina (*Omnipen*) se expende en 125 mg/5 ml. Hay una orden de 500 mg, cuatro veces al día (qid). ¿Cuántos mililitros se administrarán con cada dosis? ¿Con qué frecuencia debe administrarse la dosis? _____

5. La dosis oral ordinaria de ampicilina es de 500 mg. ¿Cuánto debe recibir un lactante de 15 meses de edad, de acuerdo con la regla de Fried? ¿Cuánto debe administrarse a un niño de 22.5 kg, de acuerdo con la regla de Clark? _____

parte

2

Farmacología del sistema nervioso periférico

Capítulo 5

El sistema nervioso autónomo

Organización del sistema nervioso
Fisiología y farmacología
Divisiones parasimpática y simpática

Capítulo 6

Medicamentos que afectan al sistema nervioso simpático

Terminaciones nerviosas adrenérgicas
Norepinefrina comparada con epinefrina
Receptores adrenérgicos
Medicamentos adrenérgicos alfa
Medicamentos adrenérgicos beta
Dopamina
Bloqueadores adrenérgicos alfa
Bloqueadores adrenérgicos beta
Bloqueadores neuronales adrenérgicos

Capítulo 7

Medicamentos que afectan al sistema nervioso parasimpático

Sistema parasimpático
Medicamentos colinérgicos
Medicamentos anticolinérgicos

Capítulo 8

Medicamentos que afectan los ganglios autónomos

Medicamentos ganglionares

Capítulo 9

Relajantes de músculos esqueléticos

Indicaciones clínicas
Relajantes del músculo esquelético de acción periférica
Relajantes del músculo esquelético de acción directa
Relajantes del músculo esquelético de acción central

Capítulo 10

Anestésicos locales

Mecanismos de acción
Farmacología
Vías de administración
Efectos adversos
Aplicaciones clínicas

capítulo

5

El sistema nervioso autónomo

Términos clave

acetilcolina (ACH): neurotransmisor de los nervios parasimpáticos (colinérgicos); estimula al receptor colinérgico.

epinefrina: hormona de la médula suprarrenal que estimula a los receptores adrenérgicos, sobre todo cuando hay tensión.

homeostasis: estado normal de equilibrio entre los órganos internos del cuerpo.

receptor adrenérgico: receptor localizado en los órganos internos, que responde a la norepinefrina.

nervio aferente: transmite información sensorial al cerebro y a la médula espinal (sistema nervioso central).

nervio eferente: transmite la respuesta motora adecuada del cerebro y la médula espinal.

neurotransmisor: sustancia que estimula a los órganos internos a producir cambios característicos, relacionados con las divisiones simpática y parasimpática.

norepinefrina (NE): neurotransmisor de los nervios simpáticos (adrenérgicos) que estimulan a los receptores adrenérgicos.

parasimpático: denota los nervios del ANS que se originan en el cerebro y en la porción sacra de la médula espinal, y que se encuentran activos cuando el cuerpo está en reposo o intentando restaurar la energía y el funcionamiento del cuerpo.

reacción de lucha o huida: respuesta del cuerpo a tensión intensa, producida por activación de la división simpática del ANS.

receptor colinérgico: receptor localizado en los órganos internos que responde a la acetilcolina.

simpático: denota los nervios del ANS que se originan en la porción toracolumbar de la médula espinal, y que se encuentra activo cuando el cuerpo está bajo tensión o está gastando energía.

sistema nervioso autónomo (ANS): sistema de nervios que inervan los músculos liso y cardiaco (involuntario) de los órganos internos y las glándulas.



Enfoque del capítulo

Este capítulo describe la organización básica del sistema nervioso autónomo (*autonomic nervous system*, ANS) y la manera como funciona para mantener la homeostasis, conforme el cuerpo experimenta tensión. Asimismo, explica el papel de las divisiones simpática y parasimpática del ANS y cómo los nervios de estos sistemas regulan las actividades de los órganos corporales individuales.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo será capaz de:

- describir las dos divisiones del ANS y explicar cómo difieren
- explicar cómo interactúan los nervios simpáticos y parasimpáticos entre sí para regular el funcionamiento de los órganos (mantener la homeostasis)
- describir la reacción de lucha, o huida, y explicar de qué manera afecta las actividades de los distintos órganos
- mencionar cuatro efectos ocasionados por la estimulación parasimpática
- mencionar dos neurotransmisores autónomos y explicar el papel de cada uno en el funcionamiento del sistema nervioso autónomo

INTRODUCCIÓN

La función principal del sistema nervioso es controlar y coordinar la actividad de todos los sistemas en el cuerpo. La actividad global del sistema nervioso depende en todo momento de la comunicación neural (a través de impulsos nerviosos) entre muchas regiones del cuerpo. Antes de describir la farmacología de la división autónoma del sistema nervioso, será de utilidad revisar brevemente la organización general del mismo.

ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO

El sistema nervioso es un sistema complejo que funciona tanto al nivel consciente (bajo el control de la voluntad, o voluntario) como inconsciente (fuera del control de la voluntad, o involuntario).

Sistema nervioso central

El sistema nervioso central (*central nervous system*, CNS) consta del cerebro y la médula espinal. Recibe e interpreta información sensorial (a través de los **nervios aferentes** periféricos), y a continuación inicia respuestas motoras adecuadas (a través de los **nervios eferentes** periféricos).

Sistema nervioso periférico

El sistema nervioso periférico (*peripheral nervous system*, PNS) está compuesto de 12 pares de nervios craneales y 31 pares de nervios raquídeos. Se encuentra separado en dos divisiones, con base en el tipo de músculo al cual viajan los nervios (inervan).

División somática

Los nervios somáticos son las ramas de los nervios motores craneales y medulares que inervan al músculo esquelético (voluntario). Estos nervios se encuentran bajo el control consciente, o voluntario, de la corteza cerebral.

División visceral (sistema nervioso autónomo)

Los nervios viscerales son las ramas de los nervios motores craneales y medulares que enervan al músculo cardiaco y al liso (involuntario). Los nervios viscerales, que no están bajo control consciente, son regulados por el hipotálamo y el bulbo raquídeo. Los nervios viscerales se conocen como **sistema nervioso autónomo** (*autonomic nervous system*, **ANS**).

FISIOLOGÍA Y FARMACOLOGÍA

Es importante subrayar que comprender la fisiología y farmacología del sistema nervioso autónomo puede ser un reto para los estudiantes principiantes. Sin embargo, comprender el ANS es esencial para conocer las acciones de muchos medicamentos.

El sistema nervioso autónomo está compuesto de nervios que enervan (o viajan) al músculo liso y al cardiaco. Estos dos tipos de músculos se encuentran en las paredes de los órganos internos y tienen una propiedad especial, la autorritmicidad, que les permite iniciar sus propias contracciones. Este proceso se demuestra al retirar el corazón o una porción del intestino de una rana, colocar el órgano en solución oxigenada de Ringer y observar las contracciones que ocurren sin estímulo alguno.

Si los órganos internos pueden iniciar sus propias contracciones, ¿para qué se necesita el sistema nervioso autónomo? La respuesta es la clave del propósito del sistema nervioso autónomo: funciona para regular la frecuencia con la que trabajan estos órganos, aumentando o disminuyendo su actividad. De esta forma se mantiene la **homeostasis**, el equilibrio normal entre los órganos del cuerpo.

El hecho de que la actividad del órgano se incremente o se reduzca depende de la actividad corporal. Sin embargo, surge la pregunta: "¿Cómo un nervio autónomo, dirigido a un órgano visceral, puede aumentar *y* disminuir la actividad del órgano?" La respuesta es que no puede hacerlo. Existen dos tipos diferentes de nervios autónomos, los simpáticos y los parasimpáticos, que enervan a la mayor parte de los órganos internos.

DIVISIONES PARASIMPÁTICA Y SIMPÁTICA

El sistema nervioso autónomo tiene dos subdivisiones: la parasimpática y la simpática. Los nervios de la división **parasimpática** (que también

se conocen como división craneosacra) se originan del cerebro (pares craneales 3, 7, 9 y 10) y de la médula espinal (pares sacros S2 a S4). Los nervios de la división **simpática** (que también se conoce como división toracolumbar) se originan de los nervios raquídeos torácicos y lumbares (T1 a L3). En la figura 5:1 se muestra cómo se relacionan algunos de estos nervios a los órganos y las glándulas.

Por consiguiente, la mayor parte de los principales órganos del cuerpo y las glándulas recibe un nervio de cada división. Sin embargo, hay excepciones. Por ejemplo, gran parte de los vasos sanguíneos no recibe inervación parasimpática. En este caso, la presión arterial es controlada por aumento o disminución (inhibición) en la actividad simpática. Sin embargo, el plan general es que una división sea responsable de incrementar la actividad de un órgano determinado, mientras que la otra reduzca la actividad de ese órgano. Por desgracia, una división no aumenta *siempre* la actividad en cada uno de los órganos, ni la otra la disminuye *siempre*. ¿Cómo se predice el efecto de cada división? La respuesta es que la estimulación simpática produce cambios en el cuerpo que son similares a los que se observan durante situaciones de temor o de urgencia. Estos cambios se conocen agrupadamente como **reacción de lucha o huida**.

Durante la reacción de lucha o huida, la división simpática aumenta la actividad de ciertos órganos para permitir mayor gasto de energía en el esfuerzo físico y mental. Al mismo tiempo se reduce la actividad de los órganos restantes, cuyo funcionamiento no se requiere para dicha reacción.

La división parasimpática es más activa durante periodos de reposo y restauración de las reservas de energía del cuerpo. Los nervios parasimpáticos regulan las funciones corporales, como la digestión y la eliminación de los productos de desecho (micción y defecación).

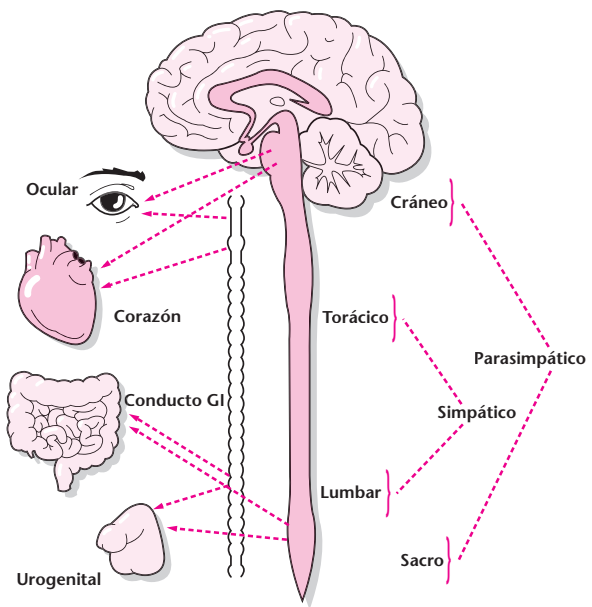
En condiciones normales, no experimentamos situaciones que requieran de la reacción de lucha y huida para permitirnos luchar o huir. Sin embargo, las tensiones, angustias y enfermedades cotidianas que padecemos son suficientes para activar el sistema simpático, con objeto de producir cambios similares a la reacción de lucha y huida. Cuando la división simpática es estimulada, todos los nervios simpáticos se activan al mismo tiempo. Por consiguiente, todo el cuerpo es estimulado. En el caso de la división parasimpática, sólo es posible estimular nervios seleccionados, y la estimulación se restringe a un sistema determinado del cuerpo, por ejemplo, contracción de la vejiga urinaria durante la micción. Los efectos globales de la estimulación simpática y parasimpática se resumen en el cuadro 5:1.

Por lo general, en las descripciones del ANS sólo se mencionan los nervios motores periféricos (eferentes). Los nervios autónomos periféricos son las ramas de los nervios craneales y raquídeos que viajan al músculo cardiaco y al músculo liso de los órganos internos. El nervio periférico característico está compuesto de muchas neuronas que transitan juntas al mismo destino. En el nervio autónomo, dos grupos de neuronas están relacionadas entre sí por sinapsis, conforme el nervio se desplaza de la médula espinal al órgano interno. En el sistema nervioso periférico, el conjunto de sinapsis se conoce como ganglio.

En el ANS, las neuronas que emergen de la médula espinal forman el nervio preganglionar. Las neuronas que van del ganglio al órgano interno forman el nervio posganglionar. El ganglio es el conjunto de sinapsis entre las fibras nerviosas preganglionares y las posganglionares, como se ilustra en la figura 5:2.

La principal diferencia farmacológica entre los nervios simpáticos y los parasimpáticos es el **neurotransmisor** que se libera del extremo del nervio posganglionar. El neurotransmisor estimula a los órganos internos y produce los cambios característicos que se relacionan con cada división del ANS, lo cual se enuncia en el cuadro 5:1.

FIGURA 5:1 El origen y la distribución de las divisiones del sistema nervioso autónomo

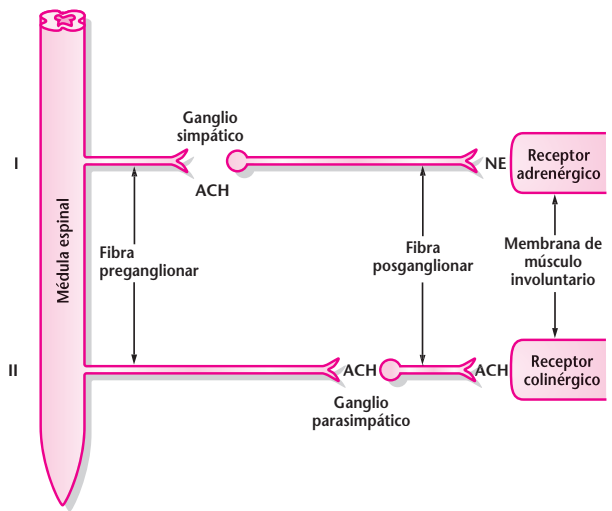


Cada órgano recibe dos nervios: uno de la porción del cráneo (ojo, corazón) o sacra (conducto GI y urogenital) de la división parasimpática; y otro de la porción torácica (ojo, corazón) o lumbar (conducto GI y urogenital) de la división simpática. Se muestra que los nervios simpáticos se originan de los ganglios a lo largo de la médula espinal.

CUADRO 5:1 Efectos de la estimulación simpática y parasimpática

ÁREA	EFECTO SIMPÁTICO	EFECTO PARASIMPÁTICO
Médula suprarrenal	Liberación de epinefrina	—
Arterias	Vasoconstricción (*las arterias coronarias y las arterias al músculo esquelético son excepciones, porque se dilatan*)	La mayor parte de las arterias no son abastecidas por los nervios parasimpáticos
Corazón	Aumento en la frecuencia	Disminución en la frecuencia
	Aumento en la contractibilidad	Disminución en la contractibilidad
Intestinos, motilidad y secreciones GI	Disminución	Aumento
Neurotransmisor posganglionar	Liberación de norepinefrina	Liberación de acetilcolina
Pupila de ojo	Dilatación (midriasis)	Constricción (miosis)
Vías respiratorias inferiores	Broncodilatación	Broncoconstricción
Vejiga urinaria	Relajación	Contracción
Esfínter urinario	Contracción	Relajación

FIGURA 5:2 Representación esquemática de un nervio característico eferente simpático y parasimpático



I. Fibras simpáticas, preganglionares y posganglionares de la división toracolumbar. II. Fibras parasimpáticas, preganglionares y posganglionares de la división sacra (ACH = acetilcolina; NE = norepinefrina).

En el sistema nervioso parasimpático, el neurotransmisor que se libera en los extremos de los ganglios y los nervios posganglionares se conoce como **acetilcolina (ACH)**. En los nervios simpáticos, el neurotransmisor que se libera en los ganglios es también ACH, pero en los extremos nerviosos posganglionares se libera **norepinefrina (NE)**. Los nervios que liberan acetilcolina se conocen como colinérgicos, mientras que los que liberan norepinefrina reciben el nombre de adrenérgicos. Los sitios de membranas del músculo cardiaco y del liso, donde actúan estos neurotransmisores, se llaman **receptores colinérgicos** (ACH) y **receptores adrenérgicos** (NE) y se muestran en la figura 5:2.

En suma, los efectos de la estimulación parasimpática se producen por la liberación de acetilcolina, que se une a los receptores colinérgicos. Los efectos de la estimulación simpática son producidos por la liberación de norepinefrina a partir de los extremos nerviosos adrenérgicos y también por la **epinefrina** que se libera de la médula suprarrenal. Tanto la norepinefrina como la epinefrina se unen a los receptores adrenérgicos y los estimulan.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Responda las siguientes preguntas.

1. ¿Cuál es la diferencia entre un nervio aferente y uno eferente? _____
2. Explique la diferencia entre los receptores adrenérgicos y los colinérgicos. _____
3. ¿Qué significa homeostasis? _____
4. ¿Con qué término se conocen los nervios que liberan acetilcolina? _____
5. ¿Con qué término se conocen los nervios que liberan norepinefrina? _____

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas.

1. ¿Cuáles son las dos principales divisiones del sistema nervioso autónomo? _____
2. ¿Cuál es la principal función de cada una de las divisiones? _____
3. ¿De cuáles áreas del sistema nervioso central se origina cada una de las divisiones? _____
4. ¿Cuál es la importancia de la "inervación autónoma dual" para la mayor parte de los órganos internos? _____
5. ¿Qué propiedad del músculo liso y del cardiaco les permite iniciar sus propias contracciones? _____
6. Describa qué significa la reacción de lucha o huida. ¿Qué condiciones activan esta reacción? _____
7. ¿Durante cuáles actividades corporales se encuentra activa la división parasimpática? _____
8. Piense en una situación de urgencia que requiere esfuerzo físico inmediato e intenso. Indique tantos órganos corporales como pueda, y prediga el nivel de actividad deseado (aumento o disminución de ésta). ¿Cuál neurotransmisor produciría este efecto? ¿Sus predicciones corresponden correctamente a la reacción de lucha o huida? _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice sus habilidades de pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Consulte el índice de categoría de productos del *PDR*® para buscar los medicamentos que simulan la actividad colinérgica (parasimpatomiméticos) y los medicamentos que la inhiben (parasimpatolíticos). Anote uno o dos de cada categoría, su principal efecto farmacológico y las indicaciones clínicas. ¿Sus hallazgos corresponden con los efectos esperados de la estimulación e inhibición colinérgica? _____

2. Consulte el índice de categoría de productos del *PDR*® para buscar los medicamentos que simulan la actividad adrenérgica (simpatomiméticos) y los que la inhiben (simpatolíticos). Anote uno o dos medicamentos de cada categoría, su principal efecto farmacológico y las indicaciones clínicas. ¿Sus hallazgos corresponden con los efectos esperados de la estimulación e inhibición adrenérgica? _____

Consulte el *F&C* para responder las siguientes preguntas.

3. Con base en el índice, busque *acetilcolina* y responda las siguientes preguntas. _____

a. ¿Cuál es la indicación enunciada? _____

b. ¿Cuál es el inicio y la duración de acción esperados? _____

c. ¿Cuál es la concentración o potencias en las que se expende? _____

4. Utilice el índice para buscar *Yocon* y *Yohimex*, y responda las siguientes preguntas. _____

a. ¿Cuál es el nombre genérico de estos productos? _____

b. ¿Cuáles son las contraindicaciones para su uso? _____

c. ¿Se menciona alguna interacción medicamentosa? _____

5. Utilice el índice para buscar *Regitine*, y responda las siguientes preguntas. _____

a. ¿Cuáles son las indicaciones mencionadas? _____

b. ¿Cuáles son las precauciones mencionadas? _____

Lecturas adicionales

Changeux, J. P. 1993. Chemical signalling in the brain. *Scientific American* 269:58.

Finocchiaro, D. N., and Herzfeld, S. T. 1990. Understanding autonomic dysreflexia. *American Journal of Nursing* 90 (9):56.

Schatz, I. J. 1997. Autonomic failure and orthostatic hypotension. *Hospital Practice* 32 (5):15.

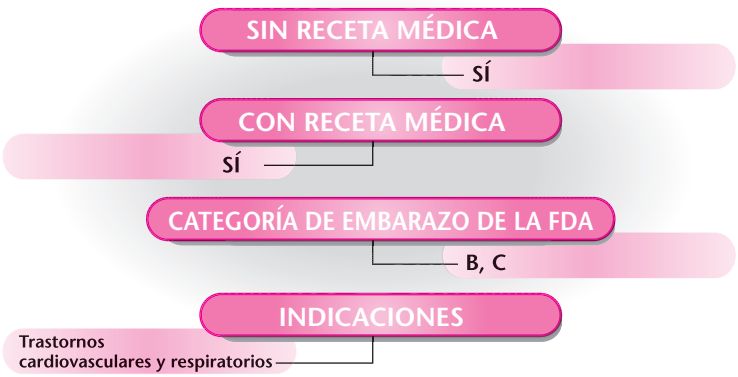
capítulo

6

Medicamentos que afectan al sistema nervioso simpático

http://booksmedicos.org

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

adrenérgico beta-2 selectivo: medicamento que sólo estimula a los receptores beta-2 en dosis terapéuticas.

bloqueador adrenérgico alfa: medicamento que bloquea los efectos alfa de la NE y epinefrina (EPI).

bloqueador adrenérgico beta no selectivo: medicamento que bloquea los efectos beta de la epinefrina.

bloqueador adrenérgico beta-1 selectivo: medicamento que sólo bloquea a los receptores beta-1.

bloqueador neuronal adrenérgico: medicamento que actúa en las terminaciones neurales para reducir la formación o liberación de norepinefrina (NE).

catecolamina: se refiere a la norepinefrina, a la epinefrina y a otros compuestos simpaticomiméticos que tienen la estructura catecol.

receptor adrenérgico alfa: receptor localizado en el músculo liso que media la contracción.

receptor adrenérgico beta: receptor localizado en el corazón (beta-1) o en el músculo liso (beta-2). La estimulación de beta-1 aumenta el funcionamiento cardiaco, mientras que la de beta-2 relaja al músculo liso.



Enfoque del capítulo

En este capítulo se describe la farmacología de los medicamentos que afectan al sistema nervioso simpático. También se explican las formas en que los medicamentos adrenérgicos (agonistas) estimulan a los receptores adrenérgicos para que aumenten la actividad simpática, mientras que otros medicamentos (antagonistas) los bloquean para reducir la actividad simpática.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo, será capaz de:

- explicar cómo funcionan las terminaciones nerviosas adrenérgicas para liberar e inactivar la norepinefrina
- nombrar tres receptores adrenérgicos diferentes y describir las acciones que median
- explicar los efectos de la norepinefrina (NE) y de la epinefrina (EPI) en los receptores alfa y beta
- nombrar tres agonistas adrenérgicos alfa y describir los principales efectos y usos farmacológicos de cada uno
- nombrar tres agonistas adrenérgicos beta y describir los principales efectos y usos farmacológicos de cada uno
- describir los tres principales tipos de bloqueadores adrenérgicos y los efectos farmacológicos que produce cada tipo

simpaticolítico: medicamento o efecto "bloqueador" que disminuye la actividad del sistema nervioso simpático.

simpaticomimético: medicamento o efecto adrenérgico que aumenta la actividad del sistema nervioso simpático.

transmisor falso: sustancia inducida por medicamentos en las terminaciones nerviosas, que reduce la actividad neuronal.

INTRODUCCIÓN

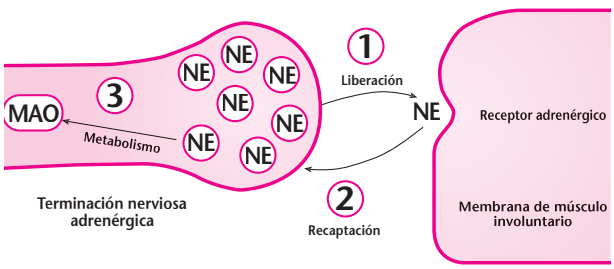
El sistema nervioso simpático regula la actividad de los órganos internos y de las glándulas durante el esfuerzo físico y otras situaciones de tensión. Los nervios simpáticos periféricos, que se conocen como nervios adrenérgicos, liberan al neurotransmisor norepinefrina (NE), el cual se une a sus receptores adrenérgicos y produce efectos que se relacionan con la estimulación simpática (lucha o huida; véase el capítulo 5).

La médula suprarrenal libera la hormona epinefrina (EPI), que también estimula a los receptores adrenérgicos. En situaciones de tensión y urgencia, la EPI (adrenalina) se libera de la médula suprarrenal en cantidades mayores. La norepinefrina y la epinefrina son similares en el plano químico, y por lo general se conocen como **catecolaminas.**

TERMINACIONES NERVIOSAS ADRENÉRGICAS

Es importante comprender cómo funcionan las terminaciones nerviosas adrenérgicas. Éstas se ocupan principalmente de la formación de norepinefrina, la cual se almacena entonces dentro de los gránulos, al interior de las terminaciones nerviosas. Cuando los nervios adrenérgicos son estimulados, se libera NE, la cual posteriormente viaja a la membrana del músculo liso o cardiaco, se adhiere a los receptores adrenérgicos y produce la respuesta simpática. La mayor parte de la NE entonces pasa de nuevo hacia las terminaciones nerviosas (recaptación), y al interior de las terminaciones, la NE se reutiliza o es destruida por la enzima de la monoaminoxidasa (MAO). Estas actividades se ilustran en la figura 6:1.

FIGURA 6:1 Terminación nerviosa adrenérgica en que se ilustra la liberación, la recaptación y el metabolismo de la norepinefrina (NE)



NOREPINEFRINA COMPARADA CON EPINEFRINA

Aunque la NE y la EPI son ambas neurotransmisores adrenérgicos, existen algunas diferencias en los efectos que produce cada una de ellas. Tanto la NE como la EPI estimulan a muchos de los órganos internos para aumentar la actividad simpática. Sin embargo, la EPI inhibe o relaja el músculo liso de algunos órganos. Por ejemplo, la EPI relaja las vías respiratorias (broncodilatación), efecto apto para la reacción de lucha o huida, porque el sistema respiratorio se dilata cuando llega más oxígeno a los pulmones. Se cree que los dos principales tipos de receptores existen debido a las diferencias en las respuestas que producen la norepinefrina y la epinefrina.

RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Los dos receptores adrenérgicos más importantes se conocen como alfa y beta. Aunque algunos órganos contienen más de un tipo de receptor, por lo general uno de ellos predomina y determina la respuesta global del órgano. Los **receptores adrenérgicos alfa** se encuentran de manera predominante en las membranas del músculo liso y cuando son

CUADRO 6:1 Efectos de la norepinefrina y epinefrina en los receptores alfa y beta

RECEPTOR	ÓRGANO	EFECTO DE LA NOREPINEFRINA	EFECTO DE LA EPINEFRINA
Alfa (contracción del músculo liso)	La mayor parte de las arterias y venas	Vasoconstricción	Vasoconstricción
	Pupilas del ojo	Dilatación	Dilatación
Beta-1 (estimulación del músculo cardiaco)	Corazón	Aumento moderado en la frecuencia cardiaca, fuerza de contracción y conducción auriculoventricular	Aumento notable en la frecuencia cardiaca, fuerza de contracción y conducción auriculoventricular
Beta-2 (relajación del músculo liso)	Músculo liso bronquiolar	La norepinefrina no estimula a los receptores beta-2	Broncodilatación
	Útero		Relajación
	Vasos del músculo esquelético y vasos de las arterias coronarias		Vasodilatación

estimulados por la NE o EPI, producen contracción: por ejemplo, la vasoconstricción de la mayoría de los vasos sanguíneos.

Los **receptores adrenérgicos beta** se encuentran en las membranas cardiacas y en algunas de las membranas del músculo liso. En el corazón, los receptores beta predominantes se clasifican como receptores beta-1, y cuando son estimulados por la NE o la EPI, aumentan la frecuencia cardiaca y fuerzan la contracción. En el músculo liso, los receptores beta predominantes se clasifican como receptores beta-2, y si son estimulados por la EPI, producen vasodilatación (sobre todo en los vasos sanguíneos del músculo esquelético y en las arterias coronarias) y broncodilatación (relajación del músculo liso bronquial). La norepinefrina no estimula a los receptores beta-2, y esa es la principal diferencia entre ésta y la epinefrina. Cabe señalar que la estimulación de los receptores alfa produce contracción del músculo liso en algunos órganos, mientras que la estimulación de los receptores beta-2 produce relajación del músculo liso en otros órganos. En el cuadro 6:1 se resumen los efectos de la NE y la EPI en los receptores adrenérgicos de varios órganos.

Aunque el sistema de clasificación de los receptores adrenérgicos parece confuso, resulta útil para clasificar medicamentos. Existen dos principales clases de fármacos que afectan el sistema simpático. El primero, los adrenérgicos (**simpaticomiméticos**), produce efectos similares a la estimulación o simulación del sistema nervioso simpático: aumento de la presión arterial, de la frecuencia cardiaca y del diámetro de las vías respiratorias (broncodilatación). Estas respuestas tienen utilidad clínica en pacientes que sufren de choque, paro cardiaco o dificultades respiratorias.

Los medicamentos, como la NE y EPI, que ocasionan que se contraiga el músculo liso al estimular los receptores alfa, se conocen como adrenérgicos alfa, en tanto que los fármacos, incluyendo a la EPI, que estimulan al corazón (estimulan los receptores beta-1) y producen relajación del músculo liso (al estimular los receptores beta-2), se conocen como adrenérgicos beta. La epinefrina es una de las pocas sustancias que estimula tanto a los receptores alfa como a los beta. También hay unos cuantos adrenérgicos beta que estimulan de manera selectiva únicamente a los receptores beta-2, en dosis terapéuticas. Estos fármacos se conocen como **adrenérgicos beta-2 selectivos** y se utilizan principalmente como broncodilatadores.

La segunda clase principal de medicamentos que afectan al sistema nervioso simpático son los bloqueadores adrenérgicos (**simpaticolíticos**), los cuales producen los efectos que se esperarían al inhibir o bloquear la actividad simpática. Por consiguiente, suelen reducir la presión arterial y la frecuencia cardiaca. Desde el punto de vista clínico, estos efectos son benéficos para los pacientes con hipertensión, angina pectoral y algunos tipos de arritmias cardiacas.

Los medicamentos que bloquean los efectos alfa de la norepinefrina y epinefrina se conocen como **bloqueadores adrenérgicos alfa**, en tanto que los que bloquean los efectos beta de la epinefrina (beta-1 y beta-2) se conocen como **bloqueadores adrenérgicos beta no selectivos**. Los medicamentos que sólo bloquean receptores beta-1 se conocen como **bloqueadores adrenérgicos beta-1 selectivos**. El efecto de ambos bloqueadores, alfa y beta, es disminuir la actividad simpática, en especial en el sistema cardiovascular. El bloqueador

CUADRO 6:2 Adrenérgicos alfa

MEDICAMENTO (NOMBRE COMERCIAL)	USO PRINCIPAL	PRESENTACIONES
efedrina	Descongestionante nasal	Cápsula, inyección parenteral
metaraminol (*Aramina*)	Aumentar la presión arterial	Inyección parenteral
metoxamina (*Vasoxyl*)	Aumentar la presión arterial	Inyección parenteral
norepinefrina (*Levophed*)	Aumentar la presión arterial	Inyección parenteral
fenilefrina (varios)	Descongestionante nasal	Atomizador nasal, tabletas, inyección parenteral
seudoefedrina (varios)	Descongestionante nasal	Tabletas, *cápsulas oblongas*, líquidos orales
tetrahidrozolina (*Visine*)	Descongestionante oftálmico	Gotas oculares
tetrahidrozolina (*Tyzine*)	Descongestionante nasal	Gotas nasales

compite con la NE o EPI por los sitios de los receptores. Cuando el medicamento ocupa los receptores, evita que la NE y la EPI produzcan un efecto. Otro método para inhibir al sistema simpático consiste en reducir la formación o liberación de NE. Los fármacos que actúan como terminaciones neuronales para disminuir la formación o liberación de NE se conocen como **bloqueadores neuronales adrenérgicos**.

Medicamentos adrenérgicos alfa

La norepinefrina se considera el prototipo de fármaco de la clase de medicamentos alfa. Los adrenérgicos alfa tienen estructura química y producen efectos casi idénticos a los de NE. El efecto clínico más importante que producen los adrenérgicos alfa es la contracción del músculo liso, que incluye vasoconstricción de la mayor parte de los vasos sanguíneos, contracción de músculos del esfínter en los conductos gastrointestinal (inhibe el movimiento de contenidos intestinales) y urinario (restringe el paso de orina), y dilatación de la pupila ocular (midriasis).

Indicaciones clínicas

Los medicamentos alfa (que por lo general se administran por infusión intravenosa [IV]) se utilizan en estados de hipotensión; por ejemplo, después de cirugía, para incrementar la presión arterial y mantener la circulación. La vasoconstricción de vasos sanguíneos en las membranas mucosas de los senos nasales produce un efecto descongestionante. En consecuencia, algunos de estos medicamentos se incluyen en las preparaciones para resfriados y alergias que no requieren receta médica (*over-the-counter*, OTC) y que se utilizan para aliviar la congestión nasal. Algunos de los medicamentos alfa se usan también en oftalmología para dilatar las pupilas (midriáticos) y como descongestionantes oculares. Los medicamentos alfa que atraviesan la barrera hematoencefálica, como las anfetaminas, producen un efecto central para suprimir el apetito. El capítulo 33 describe estos fármacos y así otros supresores del apetito. El cuadro 6:2 enlista los medicamentos alfa y sus principales usos.

Efectos adversos

Los principales efectos adversos de los adrenérgicos alfa se deben al exceso de vasoconstricción de los vasos sanguíneos, lo cual puede dar por resultado hipertensión, crisis hipertensiva o palpitaciones cardiacas. En algunos pacientes, esto produce hemorragia (por lo general cerebral) o arritmias cardiacas. Por consiguiente, debe observarse precaución extrema con pacientes hipertensos o cardiacos. Es necesario vigilar la presión arterial a intervalos frecuentes de quienes reciben estos fármacos mediante administración parenteral. El efecto colateral más común de los descongestionantes es irritación de los senos nasales u ojos a causa del exceso de sequedad que produce la disminución vasoconstrictiva en el flujo sanguíneo.

Precaución

Es necesario revisar frecuentemente las agujas para la infusión IV para asegurarse que el medicamento no se esté infiltrando en la piel, ya que la infiltración de medicamentos alfa produce vasoconstricción intensa de los vasos sanguíneos cutáneos, y puede producir muerte de las células de la piel y gangrena.

Medicamentos adrenérgicos beta

Los adrenérgicos beta tienen una acción selectiva para combinarse con los receptores beta. Con excepción de la EPI, la mayor parte de los medicamentos beta causa muy pocos efectos alfa.

CUADRO 6:3 Adrenérgicos beta

MEDICAMENTO (NOMBRE COMERCIAL)	CLASIFICACIÓN	USO PRINCIPAL
epinefrina (*Adrenalina*)	Alfa, beta-1, beta-2	Vasopresor, estimulante cardiaco, broncodilatador
isoproterenol (*Isuprel*)	Beta-1, beta-2	Estimulante cardiaco, broncodilatador
isoetarina (*Bronkometer*)	Beta-2	Broncodilatador
metaproterenol (*Alupont*)	Beta-2	Broncodilatador
terbutalina (*Brethine*)	Beta-2	Broncodilatador
albuterol (*Proventil, Ventolin*)	Beta-2	Broncodilatador
fenoterol (*Berotec*)	Beta-2	Broncodilatador
salmeterol (*Serevent*)	Beta-2	Broncodilatador

Efectos de los medicamentos beta

Las acciones más importantes de los medicamentos beta son estimulación del corazón (beta-1) y broncodilatación (beta-2). El isoproterenol es el adrenérgico beta más potente que produce ambos efectos. Esta acción dual (corazón y vías respiratorias) es la desventaja principal del isoproterenol en el tratamiento de la broncoconstricción ocasionada por el asma o las alergias. El efecto broncodilatador de este medicamento suele estimular el corazón en exceso. Por este motivo, se realizó una investigación para descubrir cuáles medicamentos beta podrían estimular selectivamente sólo a los receptores beta-2 sin causar estimulación excesiva de los receptores beta-1 en el corazón. Se descubrieron varios de estos medicamentos beta-2 selectivos que en la actualidad se usan ampliamente como broncodilatadores. Estos adrenérgicos beta se describen con mayor detalle en el capítulo 32, junto con el tratamiento del asma.

Los receptores beta-2 también se encuentran en el músculo liso uterino. La estimulación de estos receptores en el útero relaja al músculo liso e inhibe las contracciones uterinas. En el cuadro 6:3 se presenta una lista de varios adrenérgicos beta y sus principales usos clínicos.

Indicaciones clínicas para la epinefrina

La epinefrina es el fármaco de elección para el tratamiento inmediato de reacciones alérgicas agudas, como la anafilaxis, que puede ser ocasionada por picaduras de insectos, medicamentos u otros alergenos en personas sensibilizadas, y que presentan dificultades para respirar, disminución en la presión arterial y otros síntomas de choque. En estas situaciones, la epinefrina (que estimula tanto a los receptores alfa como a los beta), administrada mediante inyección subcutánea, es el tratamiento preferido. Las acciones alfa de la EPI también se utilizan durante procedimientos quirúrgicos, o en combinación con anestésicos locales para producir vasoconstricción. El efecto alfa reduce el flujo sanguíneo y la hemorragia, al tiempo que prolonga la acción del anestésico local en el punto de inyección. Los efectos beta de la EPI son útiles para estimulación cardiaca (beta-1) en urgencias (como en caso de paro cardiaco) y para broncodilatación (beta-2) en el tratamiento del asma. Tanto la epinefrina como el isoproterenol se expenden como broncodilatadores que no requieren receta médica.

Efectos adversos

Los medicamentos beta pueden producir estimulación del sistema nervioso central (*central nervous system*, CNS), y originar inquietud, temblores o angustia. El principal efecto adverso de los medicamentos beta de mayor antigüedad (EPI o isoproterenol) es exceso de estimulación cardiaca, que en algunos casos ocasiona palpitaciones y, en otros, arritmias cardiacas. En pacientes con cardiopatía existente, se utilizan con precaución extrema. Los fármacos que producen efectos beta-2 dilatan los vasos sanguíneos del músculo esquelético. Esta dilatación reduce la presión arterial, aunque rara vez causa hipotensión. A dosis más elevadas que las terapéuticas, los medicamentos beta-2 selectivos estimulan también a los receptores cardiacos beta-1, lo cual sobreestimula al corazón. El uso de los adrenérgicos beta-2 para detener el parto prematuro puede producir diversos efectos y complicaciones cardiovasculares, y en estos casos es primordial vigilar de cerca la frecuencia cardiaca fetal, así como la frecuencia del pulso y la presión arterial de la madre.

Dopamina

La dopamina funciona como neurotransmisor en el cerebro y también se forma como precursor en la síntesis de norepinefrina en las terminaciones nerviosas adrenérgicas periféricas. Cuando se prepara como medicamento (*Intropina*) y se administra por vía intravenosa, produce diversos efectos cardiovasculares que son útiles en el tratamiento del choque circulatorio.

En dosis bajas (0.5 a 2.0 µg/kg/minuto), la dopamina estimula a los receptores dopaminérgicos en los vasos sanguíneos renales y mesentéricos, dando por resultado vasodilatación y aumento en el flujo sanguíneo renal. En dosis moderadas (2 a 10 µg/kg/minuto), también estimula a los receptores beta-1, lo cual aumenta la contractilidad miocárdica e incrementa el gasto cardiaco. El aumento del gasto cardiaco y el flujo sanguíneo renal son acciones importantes en casos de choque, cuando la presión arterial y la función cardiaca se reducen drásticamente. En dosis más elevadas, la dopamina estimula a los receptores alfa para producir vasoconstricción.

Este neurotransmisor se administra por infusión continua IV, y los efectos desaparecen poco después de que se detiene la infusión. Las consecuencias adversas por sobredosis involucran por lo general estimulación excesiva del corazón y aumento en la presión arterial (efecto alfa).

La dobutamina (*Dobutrex*) es un medicamento similar a la dopamina, con mayores efectos beta-1 para aumentar la contractilidad del miocardio. Su uso principal es en casos de insuficiencia cardiaca aguda, en los cuales se administra mediante infusión IV.



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Revisar signos vitales (frecuencia cardiaca, presión arterial, respiración) frecuentemente durante la administración parenteral de adrenérgicos.

Revisar para asegurarse de que las líneas IV se encuentren ajustadas adecuadamente y que las agujas no se hayan infiltrado.

Observar si hay signos simpáticos de sobredosis: sudación, temblores, dolor torácico, dificultad para respirar, aumento importante en la presión arterial.

Instruir al paciente a que informe signos de temblores, sudación, dolor torácico, falta de aliento, irregularidades cardiacas, debilidad o sensación de desmayo.

Bloqueadores adrenérgicos alfa

Los bloqueadores alfa compiten con la norepinefrina para unirse a los receptores adrenérgicos alfa. Si la NE se une a los receptores, se producen los efectos característicos de la NE. Cuando el bloqueador alfa se une a los receptores, evita que la NE produzca respuestas simpáticas. Por consiguiente, la actividad simpática normal se reduce en los órganos que tienen receptores alfa. Debido a que los vasos sanguíneos son el órgano alfa principal, el efecto del bloqueo alfa es vasodilatación y disminución de la presión arterial.

Indicaciones clínicas

Los bloqueadores alfa se utilizan ampliamente en el tratamiento de la hipertensión (en el capítulo 26 se describen los antihipertensivos). Estos medicamentos también se usan en estados vasculares periféricos (flujo sanguíneo deficiente de la piel y las extremidades), como en la enfermedad de Raynaud. Además, pueden utilizarse para diagnosticar feocromocitoma, un tumor de la médula suprarrenal, que produce niveles excesivos de catecolamina y causa hipertensión grave. Los bloqueadores alfa disminuyen de manera drástica la presión arterial en personas con este tipo de tumor. En casos de hiperplasia prostática benigna, la glándula próstata se expande, lo cual interfiere con el flujo de orina a través del uréter. Al relajar el músculo liso del uréter, los bloqueadores alfa mejoran el flujo urinario. En el cuadro 6:4 se presenta una lista de bloqueadores alfa y sus principales usos.

Efectos adversos

Cada vez que se bloquea la actividad de una división del sistema nervioso autónomo (la simpática), la actividad en otra división (la parasimpática) parece aumentar. Después del bloqueo alfa, cuando se bloquea la actividad simpática, los efectos secundarios son similares a un incremento en la actividad parasimpática en los órganos bloqueados. Es importante prestar atención a esta generalización de que por lo regular, el bloqueo de una división del sistema nervioso autónomo produce algunos efectos que son similares a la estimulación de la otra división. Después de un bloqueo alfa, son comunes la constricción de las pupilas (miosis), la congestión nasal y el aumento en la actividad GI. Si la presión arterial se reduce de manera importante, se observa también taquicardia refleja compensatoria. Además, los bloqueadores alfa interfieren con los reflejos cardiovasculares normales. Por consiguiente, algunos pacientes presentan hipotensión ortostática y desmayo.

CUADRO 6:4 Bloqueadores adrenérgicos alfa

MEDICAMENTO (NOMBRE COMERCIAL)	USO PRINCIPAL	RANGO DE DOSIS DIARIA USUAL
doxazosina (*Cardura*)	Tratamiento de hipertensión Tratamiento de hiperplasia prostática benigna	1-6 mg por vía oral 1-8 mg por vía oral
fentolamina (*Regitine*)	Diagnóstico de feocromocitoma	5 mg IV
prazosina (*Minipress*)	Tratamiento de hipertensión	1-20 mg por vía oral
tamsulosina (*Flomax*)	Tratamiento de hiperplasia prostática benigna	0.4-0.8 mg por vía oral
terazosina (*Hytrin*)	Tratamiento de hipertensión Tratamiento de hiperplasia prostática benigna	1-5 mg por vía oral 1-10 mg por vía oral
yohimbina (*Aphodyne*)	Tratamiento de impotencia masculina	5.4-16.2 mg por vía oral

BLOQUEADORES ADRENÉRGICOS BETA

Los bloqueadores beta se unen a los receptores adrenérgicos beta y antagonizan los efectos beta de la epinefrina y la norepinefrina. Con la liberación de cantidades excesivas de EPI y NE, los pacientes con hipertensión, angina pectoral y arritmias cardiacas tienen con frecuencia mayor actividad simpática. Al ocupar receptores beta, los bloqueadores beta evitan que la EPI y NE produzcan efectos simpáticos beta.

El corazón (beta-1) es uno de los órganos beta más importantes, y el principal uso clínico de los bloqueadores consiste en disminuir su actividad. El bloqueo de los receptores beta-1 reduce la frecuencia cardiaca, la fuerza de la contracción y la conducción de impulsos a través del sistema de conducción del corazón. No hay indicaciones terapéuticas específicas para el bloqueo de receptores beta-2.

Tipos de bloqueadores beta

Los bloqueadores beta se dividen en bloqueadores beta no selectivos (bloquean a los receptores beta-1 y beta-2) y los bloqueadores beta-1 selectivos. En dosis terapéuticas, los bloqueadores beta selectivos sólo bloquean a los receptores beta-1, mientras que a dosis mayores, los bloqueadores beta selectivos comienzan también a bloquear a los receptores beta-2. El propranolol, el primer bloqueador beta de uso clínico, bloquea a los receptores beta-1 y beta-2. Los demás bloqueadores beta producen efectos similares. Las principales diferencias entre estos medicamentos son la duración de acción y el grado de metabolismo farmacológico. En el cuadro 6:5 se presenta una lista de bloqueadores beta que se expenden en el mercado.

Efectos farmacológicos

Los principales efectos que produce el propranolol son disminución en la frecuencia, fuerza de contracción y velocidad de conducción del corazón, además de que la presión arterial suele reducirse. Aminorar el esfuerzo y el trabajo del corazón disminuye el consumo de oxígeno, efecto que es benéfico en el tratamiento de diversos trastornos cardiovasculares, en especial cuando hay hiperactividad del sistema nervioso simpático.

El propranolol se administra por vía oral o intravenosa. Después de la administración oral, el medicamento se transporta directamente al hígado mediante el sistema portal. Con el propranolol se observa una actividad metabólica considerable en el primer paso por el hígado (metabolismo de primer paso), que reduce la cantidad de medicamento que eventualmente llega a la circulación sistémica.

Los bloqueadores beta también afectan el metabolismo de carbohidratos y lípidos. Por lo general, la interferencia con el metabolismo de los carbohidratos no es significativa, si bien los pacientes diabéticos pueden presentar hipoglucemia. Con la terapia continua con estos medicamentos, en ocasiones se incrementan los niveles de lípidos en sueros (triglicéridos).

El propranolol, el bloqueador beta más liposoluble, entra al cerebro, donde ejerce efectos farmacológicos, como sedación del sistema nervioso central, depresión y menor actividad simpática central, lo cual puede contribuir a reducir la presión arterial en el tratamiento de la hipertensión. El nadolol y atenolol son bloqueadores beta que no son liposolubles (hidrosolubles). No ingresan al cerebro y se eliminan, casi sin metabolizar, a través de la orina.

Indicaciones clínicas

El propranolol se utiliza en el tratamiento de angina pectoral (capítulo 24), hipertensión (capítulo 26) y

CUADRO 6:5 Bloqueadores adrenérgicos beta

MEDICAMENTO (NOMBRE COMERCIAL)	USO PRINCIPAL	RANGO DE DOSIS DIARIA USUAL
Bloqueadores no selectivos:		
carvedilol (*Coreg*)	Hipertensión Insuficiencia cardiaca congestiva	12.5-50 mg por vía oral 6.25-100 mg por vía oral
labetalol (*Normodyne*)	Hipertensión	200-800 mg por vía oral
nadolol (*Corgard*)	Hipertensión, angina pectoral	80-240 mg por vía oral
pindolol (*Visken*)	Hipertensión	10-60 mg por vía oral
propranolol (*Inderal*)	Hipertensión, migraña Angina pectoral Arritmias Arritmias de peligro de muerte Posterior al infarto del miocardio	80-240 mg por vía oral 80-320 mg por vía oral 40-120 mg por vía oral 1-3 mg por vía oral 180-240 mg por vía oral
timolol (*Blocadrin*)	Hipertensión, posterior al infarto del miocardio Glaucoma	20-40 mg por vía oral Gotas tópicas
Bloqueadores beta-1 selectivos:		
acebutolol (*Sectral*)	Hipertensión Arritmias ventriculares	400-800 mg por vía oral 400-1 200 mg por vía oral
atenolol (*Tenormin*)	Hipertensión, angina pectoral	50-100 mg por vía oral
bisoprolol (*Zebeta*)	Hipertensión	5-20 mg por vía oral
esmolol (*Brevibloc*)	Taquicardia supraventricular	Infusión IV (dosis variable)
metoprolol (*Lopressor*)	Hipertensión, angina pectoral	100-400 mg por vía oral

diversas arritmias cardiacas (capítulo 23). Otros usos de este medicamento son para el tratamiento de glaucoma, en el que disminuye la presión intraocular; de migrañas, en el que suele reducir el nombre de episodios migrañosos, y después de infartos al miocardio, en el que al parecer, la terapia crónica con bloqueadores beta reduce las incidencias de infartos miocárdicos adicionales y muerte cardiaca repentina.

El esmolol es un medicamento de acción rápida que se administra por vía intravenosa en situaciones de urgencia. Su rápida acción permite, desde el inicio, disminuir la velocidad ventricular del corazón, en los casos de taquicardia supraventricular.

Efectos adversos

Los efectos secundarios comunes del propranolol incluyen náusea, vómito y diarrea. Los efectos adversos más graves se suscitan cuando se reduce de manera excesiva el funcionamiento cardiaco. Esta reducción suele producir bradicardia y puede dar por resultado insuficiencia cardiaca congestiva, o paro cardiaco. En términos generales, este medicamento no debe usarse en pacientes con asma u otros trastornos respiratorios. Al bloquear los sitios receptores beta-2, el propranolol y otros bloqueadores beta no selectivos causan broncoconstricción en personas con asma u otras enfermedades respiratorias, y esta broncoconstricción puede precipitar una urgencia respiratoria, la cual los bloqueadores beta-1 selectivos tienen menor tendencia a producir. Sin embargo, a dosis mayores que las terapéuticas, estos últimos también pueden comenzar a bloquear a los receptores beta-2 y ocasionar broncoconstricción. Los bloqueadores beta que tienen acceso al cerebro ocasionan somnolencia, depresión mental y otras alteraciones del sistema nervioso central.

Interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacológicas más graves implican terapia de bloqueadores beta con otros medicamentos que disminuyen el funcionamiento cardiovascular, como los glucósidos cardiacos, los antiarrítmicos y los bloqueadores de calcio. Estas interacciones farmacológicas por lo general reducen la frecuencia del corazón y el gasto cardiaco, lo cual en ocasiones produce hipertensión e insuficiencia cardiaca congestiva inducida por fármacos.



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Revisar signos vitales frecuentemente durante la administración parenteral de los medicamentos.

Observar al paciente con frecuencia para determinar si presenta signos de depresión cardiaca (bloqueadores beta) e hipotensión (bloqueadores alfa y beta).

Explicar al paciente los efectos secundarios comunes del medicamento: debilidad, fatiga, mareo y sedación.

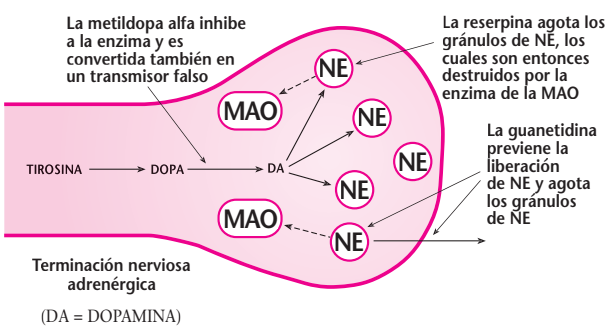
Instruir al paciente a que informe si tiene el pulso más lento, dolor torácico, dificultades respiratorias, confusión mental, pesadillas o impotencia.

Debe advertirse a los pacientes diabéticos que los bloqueadores beta pueden afectar los niveles de insulina y de glucosa sanguínea, y que deben informar cualquier cambio.

Bloqueadores neuronales adrenérgicos

La principal actividad que ocurre al interior de las terminaciones nerviosas adrenérgicas es la formación y almacenamiento de norepinefrina. La NE se sintetiza a partir de los aminoácidos fenilalanina o tirosina. Diversos fármacos interfieren con la formación o el almacenamiento de la NE, y se conocen como bloqueadores neuronales adrenérgicos. En la figura 6:2 se muestran los pasos bioquímicos en la síntesis de la NE y los sitios de acción específicos de los bloqueadores neuronales.

FIGURA 6:2 Síntesis de la norepinefrina (NE) y sitios de acción de los bloqueadores neuronales adrenérgicos



(DA = DOPAMINA)

Metildopa

La metildopa (metildopa alfa) interfiere con la síntesis de norepinefrina en las terminaciones nerviosas y reduce en gran medida la cantidad de NE que se forma. Por consiguiente, se libera menos NE, y la actividad del sistema simpático disminuye. Existen pruebas de que las terminaciones nerviosas adrenérgicas convierten la metildopa en metilnorepinefrina alfa, la cual es almacenada y liberada por las terminaciones nerviosas como NE. El término **transmisor falso** se usa para describir medicamentos que producen sustancias similares a los neurotransmisores, pero que reducen la actividad neuronal. La metildopa se usa principalmente en el tratamiento de la hipertensión, para reducir la presión arterial, y su sitio de acción más importante es en centro vasomotor del bulbo raquídeo (efecto central). La formación y liberación de metilnorepinefrina alfa en el bulbo raquídeo disminuye la actividad simpática en el músculo liso vascular, lo que produce vasodilatación y disminución de la presión arterial. La dosis oral usual es de 250 a 2 000 mg/día, en dosis divididas.

Durante el tratamiento inicial con metildopa, muchos pacientes presentan somnolencia o sedación, o ambas, pero estos efectos tienden a desaparecer conforme continúa el tratamiento. Entre otros efectos secundarios, se encuentran náusea, vómito, diarrea, congestión nasal y bradicardia. En algunos pacientes, la reacción adversa ocasiona uno o más de los siguientes efectos: fiebre medicamentosa, disfunción hepática, anemia hemolítica o un síndrome similar al lupus, que produce erupciones cutáneas y síntomas de artritis.

Reserpina

La reserpina se obtiene de la planta *Rauwolfia serpentina*, que se encuentra principalmente en la India. El sitio de acción de este medicamento son las terminaciones nerviosas adrenérgicas. Dentro de éstas, la reserpina evita el almacenamiento de norepinefrina al interior de los gránulos de almacenamiento. Por consiguiente, las terminaciones no tienen NE. Cuando esto sucede, se reduce considerablemente el nivel de actividad simpática.

El uso clínico más importante de la reserpina es para el tratamiento de hipertensión. Al reducir la actividad simpática, la reserpina produce vasodilatación y disminución de la presión arterial. Por lo general, se administra en el tratamiento de hipertensión en combinación con un diurético.

Además del efecto antihipertensivo, la reserpina ocasiona sedación y tranquilización del sistema nervioso central. Antes de la introducción de los antipsicóticos modernos, la reserpina se usaba ampliamente para el tratamiento de psicosis, pero en la actualidad se reserva principalmente para pacientes que no responden a otros antipsicóticos.

La mayor parte de los efectos secundarios de la reserpina son resultado de menor actividad simpática; son similares a la estimulación parasimpática, e incluyen aumento en la salivación, diarrea, congestión nasal, bradicardia e hipotensión excesiva. En el sistema nervioso central, la reserpina produce sedación excesiva, alteraciones psíquicas como confusión y alucinaciones, o depresión mental. Esta última puede producir intentos de suicidio. En dosis elevadas, origina síntomas de parkinsonismo, incluidos temblores y rigidez muscular.

Guanetidina (*Ismelin*)

La guanetidina es un potente bloqueador neuronal adrenérgico, que ejerce dos acciones principales en las terminaciones nerviosas. La primera consiste en prevenir la liberación de norepinefrina de las terminaciones nerviosas, y la segunda en agotar los gránulos de almacenamiento de NE, de manera similar a como lo hace la reserpina. Estos dos efectos disminuyen considerablemente la actividad simpática.

El uso clínico más importante de la guanetidina es para tratar hipertensión grave. La dosis oral usual es de 25 a 300 mg/día. Su vida media es hasta cierto punto larga. Por consiguiente, sus efectos continúan hasta durante 10 días después de haber concluido el tratamiento farmacológico.

Los principales efectos adversos de la guanetidina son resultado de la disminución en la actividad simpática e incluyen diarrea, congestión nasal, bradicardia, hipotensión ortostática, e impotencia en varones.

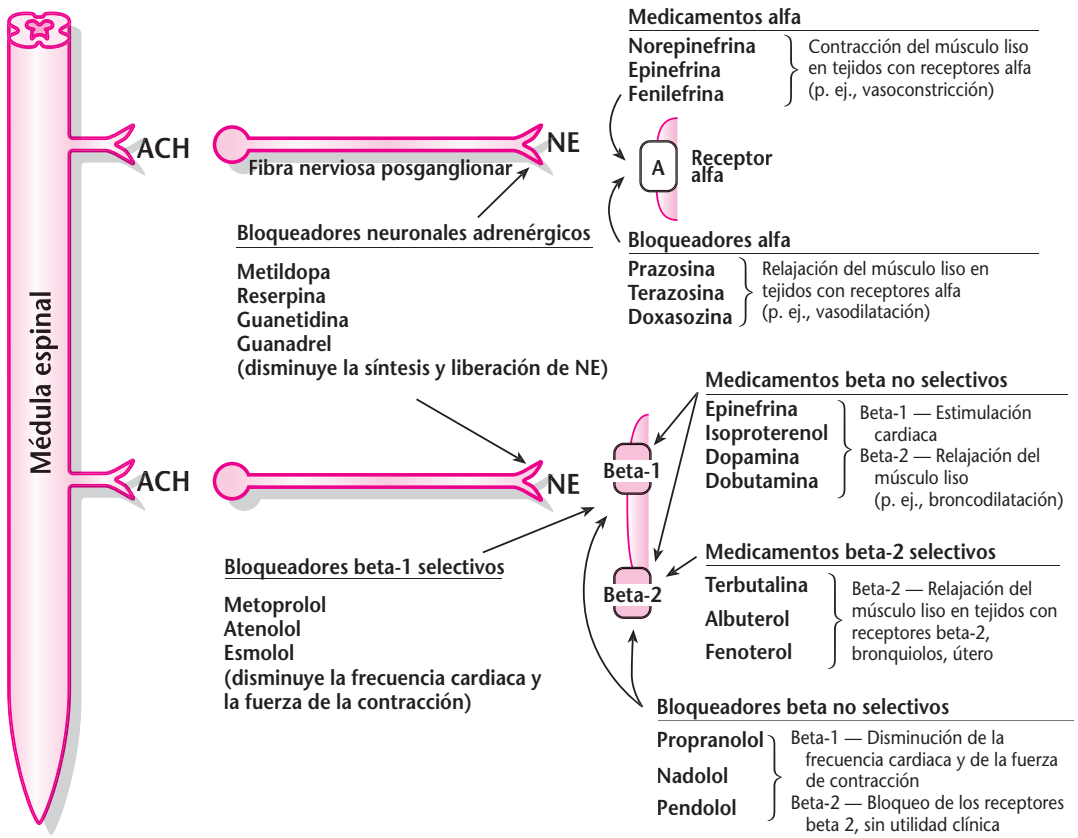
Guanadrel (*Hylorel*)

Este medicamento produce efectos similares a los de la guanetidina. Se usa para tratamiento de la hipertensión, y por lo general produce menor incidencia de efectos adversos que la guanetidina.

Resumen de sitios de acción de los adrenérgicos

En la figura 6:3 se presenta un resumen esquemático de las fibras nerviosas adrenérgicas típicas, de los receptores adrenérgicos y de los medicamentos representativos que actúan en cada sitio receptor.

FIGURA 6:3 Resumen esquemático de los sitios receptores adrenérgicos y de los sitios de acción de los adrenérgicos y de los bloqueadores adrenérgicos



Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Relacione la definición o descripción en la columna izquierda con el término adecuado de la columna derecha.

___ **1.** Medicamento que bloquea o disminuye la actividad del sistema nervioso simpático.

___ **2.** Medicamento que actúa en las terminaciones neuronales para reducir la formación o liberación de norepinefrina.

___ **3.** Media la contracción y se localiza en el músculo liso.

___ **4.** Receptor adrenérgico ubicado en el corazón o el músculo liso.

___ **5.** Medicamento que bloquea los efectos beta de la epinefrina.

___ **6.** Medicamento que bloquea los efectos alfa de la NE y EPI.

___ **7.** Norepinefrina y epinefrina.

___ **8.** Adrenérgico o efecto que aumenta la actividad del sistema nervioso simpático.

___ **9.** Hormona que se libera de la médula suprarrenal que estimula al sistema nervioso simpático.

a. bloqueador neuronal adrenérgico

b. bloqueador alfa

c. receptor alfa

d. receptor beta

e. catecolamina

f. epinefrina

g. bloqueador beta no selectivo

h. simpaticolítico

i. simpaticomimético

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Cuál es la función principal del sistema nervioso autónomo? _____

2. Escriba cuáles son los diferentes tipos de receptores adrenérgicos y relaciónelos con funcionamientos de órganos específicos. _____

3. ¿Cuáles son las dos sustancias neurotransmisoras relacionadas con el sistema nervioso simpático? _____

4. Un paciente traído a la sala de urgencias presenta hipotensión grave (su presión arterial es 90/50). ¿Qué tipos de medicamentos se indican para el tratamiento? ¿Qué precauciones deben observarse cuando se administren estos fármacos? ¿Cuál debe ser la primera indicación de que se administró demasiado medicamento? _____

5. Después de cirugía cardiaca, un paciente de pronto sufre una disminución en el funcionamiento cardiaco y en la presión arterial. Es posible que se encuentre en proceso de insuficiencia cardiaca congestiva. ¿Qué medicamentos se indicarían en esta situación? ¿Sobre cuál receptor autónomo en particular debe actuarse? ¿Debe estimularse o bloquearse? _____

6. Tanto los bloqueadores alfa como los beta se indican para el tratamiento de hipertensión. Explique la diferencia en el mecanismo de acción de estas dos clases de medicamentos para reducir la presión arterial.

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice sus habilidades de pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Después de la administración en urgencias de epinefrina subcutánea por un episodio asmático agudo, el médico receta tabletas de terbutalina (*Brethine*), tres veces al día. ¿Cómo se clasifica este medicamento? ¿Qué se supone que hace? ¿Cuáles son sus ventajas sobre la epinefrina en el tratamiento de asma crónica?

2. Uno de los colegas con quien usted trabaja ha estado tomando propranolol (*Inderal*) de manera regular, a causa de frecuencia cardiaca rápida (taquicardia). Sin embargo, recientemente se ha quejado de cansancio y sensación de que se desmayará. ¿Se relaciona este efecto con el medicamento? De ser así, ¿qué está sucediendo? ¿Qué consejo se le debe dar?

3. Suponga que la persona para la cual usted trabaja, un médico muy ocupado, le pide que lo ayude a detectar qué pacientes tienen problemas potenciales con los medicamentos que receta. El paciente X acudió hoy al consultorio del médico, quejándose de "sinusitis" (congestión de los senos nasales, presión y cefalea). El médico diagnosticó un virus de las vías respiratorias superiores y le recetó fenilefrina para la congestión sinusal y el malestar. Al estudiar el expediente, usted advierte que el paciente X tiene antecedentes de hipertensión. ¿Qué debe usted aconsejar al médico sobre el fármaco que le recetó?

4. Beatriz tiene asma y diabetes, además de presión arterial alta, para la cual su médico recién le recetó propranolol. Uno de los deberes que usted tiene como asistente del médico es asegurarse de que no se prescriba a los pacientes medicamentos contraindicados a causa de otros problemas de salud. ¿Qué debe usted decir al médico sobre esta receta de propranolol?

5. Linda es una paciente de 24 años con asma bronquial bien controlada. Se encuentra en su 26a. semana de embarazo y presenta parto previo al término. Consulte el *PDR*® o *F&C* para determinar si la ritodrina o terbutalina se indican para detener este parto pretérmino.

6. Guillermo tiene 38 años y antecedente de úlceras duodenales. Actualmente toma una dosis de mantenimiento de 800 mg HS de cimetidina. Hoy se le diagnosticó hipertensión, y su médico quiere iniciar el tratamiento con Lopresor. ¿Qué consideraciones deben hacerse con respecto a la dosis, si es que deben hacerse?

7. Susana tiene 26 años de edad y antecedente de cefaleas migrañosas. El tratamiento estándar ha fracasado continuamente, y se ha tratado de que se adapte a la terapia con narcóticos. En su desesperación por encontrar una alternativa sin narcóticos, preguntó a su médico si debe recurrir a la inyección de DHE-45 (mesilato de dihidroergotamina). ¿Sobre qué efectos secundarios se le debe advertir?

Conexión en Internet

MedicineNet (http://www.medicinenet.com) es un dispositivo de búsqueda que proporciona información acerca de muchas enfermedades y medicamentos. Después de llegar a la página de Internet, pulse en *Diseases and Treatment* ("Enfermedades y tratamiento") y resalte la letra "R". Recorra la lista hasta encontrar *Raynaud's Disease* ("Enfermedad de Raynaud"). Haga clic en el encabezado y lea la información sobre esta enfermedad. ¿Cuáles son algunos de los medicamentos que se utilizan para tratarla? ¿Cuáles bloqueadores adrenérgicos pueden usarse? ¿Qué otros medicamentos agravan esta enfermedad?

Otro tema que se encuentra en este sitio de la Red, bajo la letra "B" es *Bee Stings* ("Picadura de abeja"). Haga clic en el encabezado y determine el tratamiento inmediato para una reacción alérgica grave. ¿Qué nombre recibe el tipo de reacción más grave?

Nuevamente bajo *Diseases and Treatment*, resalte la letra "B". Recorra la lista hasta encontrar *Benign Prostatic Hyperplasia* ("Hiperplasia prostática benigna"). Haga clic en el encabezado y lea sobre esta enfermedad y su tratamiento.

Lecturas adicionales

Albertsen, P. C. 1997. Prostate disease in older men 1. Benign hyperplasia. *Hospital Practice* 32 (5):61.

Atenolol for high-risk patients undergoing noncardiac surgery. 1997. *Emergency Medicine* 29 (4):36.

Frishman W. H. 1992. Beta-adrenergic blockers as cardioprotective agents. *American Journal of Cardiology* 70:21.

Oral albuterol for acute cough. 1996. *Emergency Medicine* 28 (10):57.

Schatz, I. J. 1997. Autonomic failure and orthostatic hypotension. *Hospital Practice* 32 (5):15.

Sohl, L. L., and Applefeld, M. M. 1990. A new direction for dobutamine. *Nursing* 20 (10):42.

Urbano, F. L. 2001. Raynaud's phenomenon. *Hospital Physician* 37 (9):27.

Wilde, M. I., Fitton, A., and Sorkin, E. M. 1993. Terazosin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in benign prostatic hyperplasia. *Drugs and Aging* 3:258.

capítulo

7

Medicamentos que afectan al sistema nervioso parasimpático

Enfoque del capítulo

En este capítulo se describe la farmacología básica de los medicamentos que afectan al sistema nervioso parasimpático. También se explica la forma en que los medicamentos colinérgicos aumentan la actividad parasimpática, y cómo los anticolinérgicos la disminuyen.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo, será capaz de:

- describir la liberación e inactivación neuronal de la acetilcolina
- mencionar los tres tipos de receptores colinérgicos y los tejidos en los que se localizan
- explicar los efectos de la acetilcolina en los principales órganos internos y glándulas del cuerpo
- mencionar dos colinérgicos de acción directa y dos de acción indirecta y describir los efectos que producen
- mencionar tres anticolinérgicos y describir sus principales efectos en los sistemas corporales más importantes
- mencionar los efectos adversos más frecuentes en la terapia con colinérgicos y anticolinérgicos

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

acetilcolinesterasa: enzima que inactiva a la acetilcolina.

anticolinérgico: indica los medicamentos o los efectos que reducen la actividad del sistema nervioso parasimpático.

colinérgico: indica los nervios y receptores del sistema nervioso parasimpático, así como a los medicamentos que estimulan a este sistema.

receptor muscarínico: término más antiguo, pero más específico, para referirse al receptor colinérgico en el músculo liso y el cardiaco.

receptor muscular nicotínico (Nm): receptor colinérgico que se localiza en la articulación neuromuscular del músculo esquelético.

receptor neural nicotínico (Nn): receptor colinérgico que se localiza en los ganglios simpáticos y parasimpáticos.

parasimpaticolítico: indica los medicamentos (anticolinérgicos) que disminuyen la actividad del sistema nervioso parasimpático.

parasimpaticomimético: indica los medicamentos (colinérgicos) que simulan la estimulación del sistema nervioso parasimpático.



INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso autónomo regula las funciones de los órganos internos y de las glándulas. Como se mencionó, la división simpática controla la actividad durante el esfuerzo físico y la tensión (lucha o huida). A su vez, la división parasimpática regula las funciones corporales, principalmente durante el reposo, la digestión y la eliminación de residuos. La estimulación parasimpática aumenta la actividad de los sistemas gastrointestinal (GI) y genitourinario y disminuye la actividad del sistema cardiovascular.

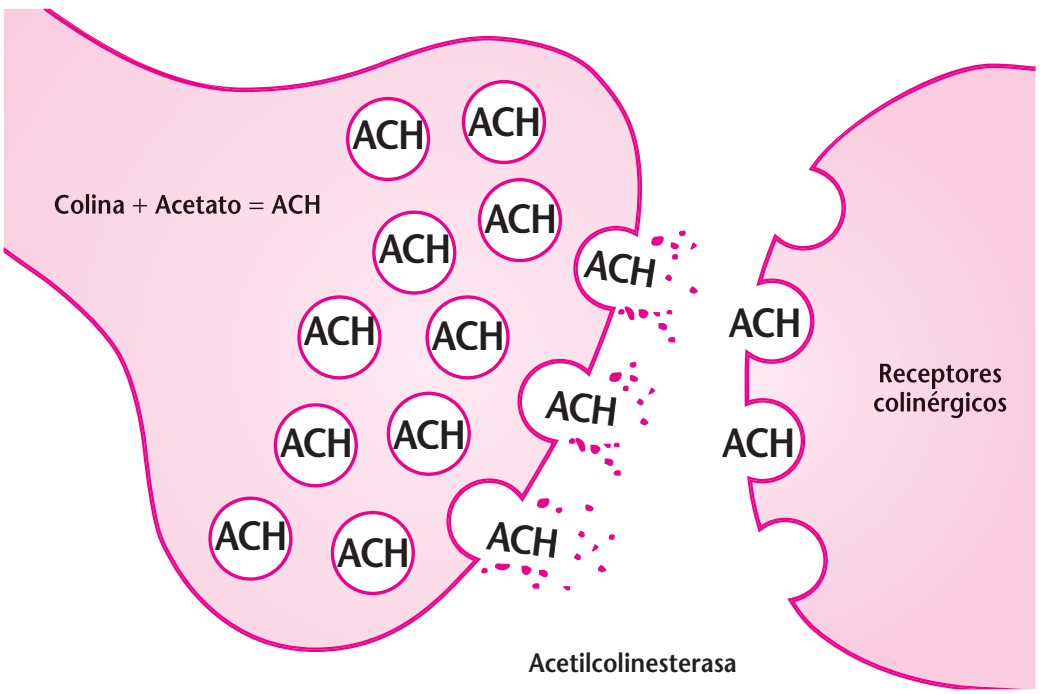
SISTEMA PARASIMPÁTICO

La acetilcolina (*acetylcholine*, ACH) es el neurotransmisor del sistema parasimpático. Los nervios que liberan ACH reciben el nombre de nervios colinérgicos, mientras que los receptores que responden a la estimulación colinérgica se conocen como receptores colinérgicos. Por consiguiente, los medicamentos que se unen a los receptores colinérgicos y producen efectos similares a los de la ACH se denominan **colinérgicos**, en tanto que los que se unen a estos receptores, sin producir efecto alguno (antagonismo), se conocen como bloqueadores colinérgicos. Estos últimos evitan que la ACH actúe sobre sus receptores.

Terminaciones nerviosas colinérgicas

La acetilcolina (ACH) se produce y se almacena al interior de las terminaciones nerviosas colinérgicas. Cuando un nervio es estimulado, se libera ACH de sus gránulos de almacenamiento, de donde viaja a la membrana del músculo liso o del músculo cardiaco para unirse a los receptores colinérgicos. La unión de la ACH a los receptores inicia los cambios que dan por resultado la estimulación parasimpática. En la región de los receptores colinérgicos se localiza una enzima, la **acetilcolinesterasa**, la cual inactiva a la ACH, sólo cuando se encuentra fuera de la terminación nerviosa y no en el receptor. La inactivación de la ACH es tan rápida, que sus efectos son de únicamente unos cuantos segundos. En la figura 7:1 se muestra una terminación nerviosa colinérgica.

FIGURA 7:1 Características de la terminación nerviosa colinérgica



El nervio presináptico libera acetilcolina (ACH). La membrana postsináptica contiene al receptor colinérgico. La acetilcolinesterasa inactiva a la ACH.

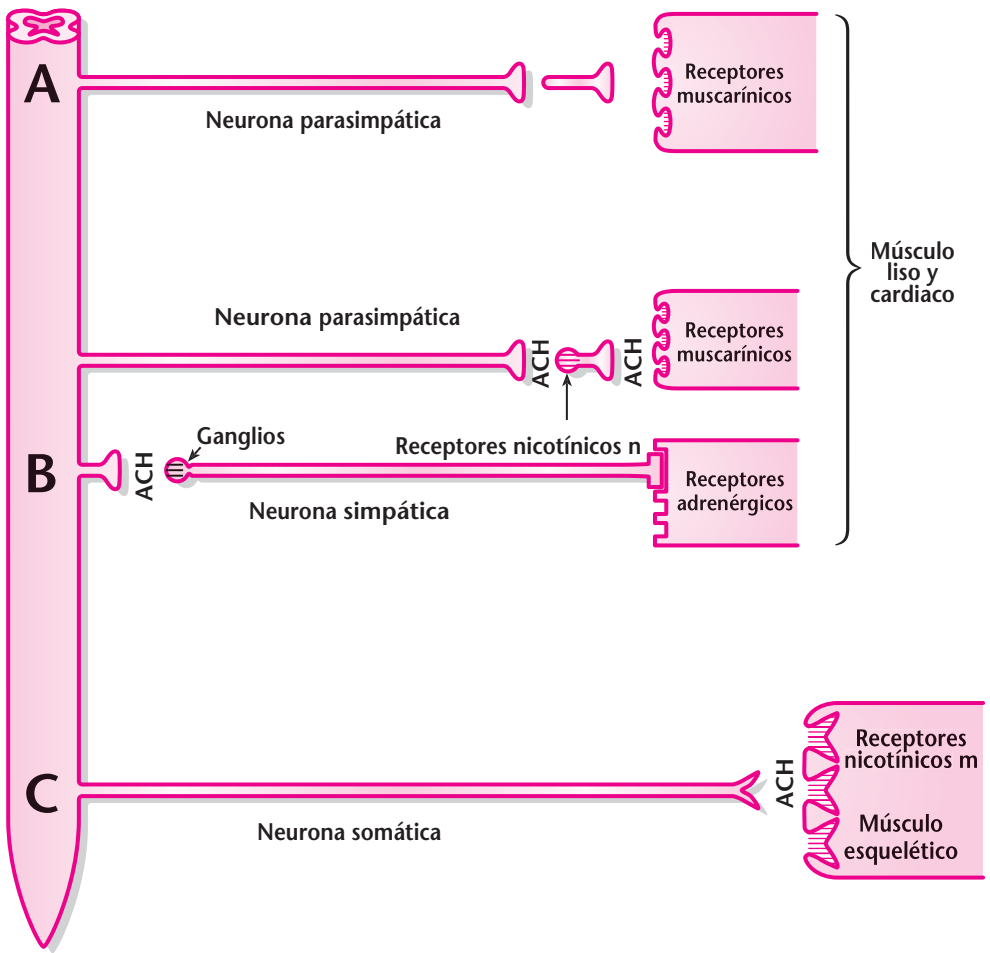
Receptores colinérgicos

En el sistema nervioso periférico hay tres tipos de receptores colinérgicos, y la acetilcolina es el neurotransmisor de cada sitio receptor. Sin embargo, cada uno de los tipos de receptores colinérgicos reacciona de manera diferente a los medicamentos que bloquean a los receptores colinérgicos. Existen tres clases distintas de bloqueadores colinérgicos, uno para cada tipo de receptor. Los tres se requieren clínicamente para bloquear todos los efectos de la ACH. Aunque la terminología que se utiliza para los receptores colinérgicos puede resultar confusa para los estudiantes principiantes, es esencial aprenderla para comprender los mecanismos de acción de los medicamentos.

Receptores muscarínicos

Los receptores colinérgicos se encuentran en las terminaciones nerviosas posganglionares parasimpáticas (se muestran en la figura 7:2A) y se conocen como **receptores muscarínicos**. El término *muscarínico* proviene del medicamento muscarina, un alcaloide que se obtiene de un tipo particular de hongo. Fue uno de los primeros fármacos que se usó para establecer el funcionamiento del sistema nervioso autónomo (*autonomic nervous system*, ANS) y produce efectos similares a los de la ACH, pero sólo en esos sitios receptores determinados. Por consiguiente, los primeros farmacólogos llamaron muscarínicos a dichos receptores, y el término continúa utilizándose. Los medicamentos que actúan como ACH o muscarina reciben el nombre de colinérgicos o muscarínicos, en tanto que los que bloquean la ACH en los receptores muscarínicos se conocen como anticolinérgicos o antimuscarínicos. Sin embargo, en la actualidad se prefieren los términos *colinérgico* y *anticolinérgico*.

FIGURA 7:2 Los tres sitios colinérgicos de acción y sus receptores específicos



En **A** se ilustra una neurona parasimpática con fibras preganglionares y posganglionares que inervan el músculo liso o cardiaco a través del receptor muscarínico. En **B** se ilustra el receptor nicotínico Nn que se localiza en los ganglios de las neuronas parasimpáticas y simpáticas. En **C** se ilustra una neurona somática que inerva al músculo esquelético a través de los receptores nicotínicos Nm (ACH = acetilcolina).

Receptores neurales nicotínicos (Nn)

Los receptores colinérgicos en los sitios ganglionares de los nervios simpáticos y parasimpáticos (como se observa en la figura 7:2B) se denominan **receptores neurales nicotínicos (Nn)**. La acetilcolina es el neurotransmisor para estos receptores. El término *nicotínico* proviene de la nicotina, un alcaloide que se obtiene de la planta del tabaco. Para estudiar la farmacología del ANS, los primeros farmacólogos utilizaron también la nicotina, ya que en dosis bajas estimula los ganglios autónomos (simpáticos y parasimpáticos) y en dosis altas los bloquea. Los medicamentos que actúan como la ACH, o como dosis bajas de nicotina en estos receptores, se conocen como estimulantes ganglionares, en tanto que los que bloquean a la ACH en estos receptores o los que actúan como dosis altas de nicotina reciben el nombre de bloqueadores ganglionares. En el capítulo 8 se describen los medicamentos ganglionares.

Receptores musculares nicotínicos (Nm)

Los receptores colinérgicos en la articulación neuromuscular (*neuromuscular junction*, NMJ) del músculo esquelético (que se observa en la figura 7:2C) se denominan **receptores musculares nicotínicos** (*nicotinic muscle*, **Nm**). La nicotina también estimula o actúa como ACH en la articulación neuromuscular. Los medicamentos que bloquean los efectos de la ACH en dicha articulación son los bloqueadores neuromusculares o los relajantes del músculo esquelético, los cuales se describen en el capítulo 9.

Medicamentos colinérgicos

Los medicamentos colinérgicos simulan las acciones de la ACH en los receptores muscarínicos. Otro término con el mismo significado esencialmente es **parasimpaticomimético**. Los medicamentos colinérgicos se dividen en dos grupos: los de acción directa y los de acción indirecta. Los primeros se unen a los receptores muscarínicos y producen efectos similares a los de la ACH, en tanto que los segundos inhiben la acción de la enzima acetilcolinesterasa. Al inhibirla, permiten que se acumule ACH en cada uno de los sitios receptores colinérgicos (nicotínicos y muscarínicos) y, de esta forma se estimula un número mayor de receptores y se prolongan los efectos de la acetilcolina.

Medicamentos colinérgicos de acción directa

Los colinérgicos de acción directa se unen a los receptores muscarínicos. La acetilcolina no es útil como medicamento, debido a que su acción tiene una duración extremadamente corta. Por consiguiente, se sintetizaron varios derivados de la ACH (metacolina y betanecol) que producen efectos similares a los de la ACH, pero que son inactivados más lentamente por la acetilcolinesterasa. En consecuencia, la duración de acción de estos medicamentos es considerablemente más larga que la de la ACH. En todo lo demás, los derivados de la ACH estimulan al sistema parasimpático de manera similar a la ACH.

Efectos farmacológicos

Los principales efectos farmacológicos son aumento en las secreciones y en la movilidad GI, mayor actividad genitourinaria, broncoconstricción, miosis, disminución en la presión arterial (vasodilatación) y menor frecuencia cardiaca. En el cuadro 7:1 se presenta una lista de medicamentos colinérgicos.

Además de los derivados de la ACH, existen algunos alcaloides, como la muscarina y la pilocarpina, que tienen efectos parasimpaticomiméticos. Salvo en casos de envenenamiento accidental, la muscarina carece de importancia clínica. La pilocarpina es otro alcaloide que actúa como la ACH y que sólo se utiliza como gotas oculares para el tratamiento del glaucoma.

Indicaciones clínicas

Debido a la poca duración de la ACH y de algunos de sus derivados, los medicamentos colinérgicos de acción directa rara vez se usan de manera generalizada. Sin embargo, el betanecol es la excepción: este medicamento se administra por vía oral para estimular los conductos urinarios e intestinales. Algunos medicamentos (anestésicos generales) y trastornos, sobre todo en los ancianos, ocasionan retención urinaria y estasis intestinal. El betanecol puede administrarse varias veces al día para estimular la micción y la defecación. Los efectos adversos principales se deben a estimulación excesiva de la vejiga y de los intestinos, dando por resultado frecuencia urinaria y diarrea.

Los medicamentos colinérgicos se utilizan localmente durante los exámenes oftálmicos (mióticos, para contraer la pupila) y en el tratamiento del glaucoma. Cuando hay glaucoma, la presión intraocular aumenta, y este aumento destruye gradualmente la retina y produce ceguera. La aplicación tópica (gotas oculares) de medicamentos colinérgicos causa miosis (contracción de la pupila), lo cual fomenta que drene mejor el líquido intraocular en el ojo, permitiendo que se reduzca la presión y se evite daño a la retina.

Medicamentos colinérgicos de acción indirecta

Los medicamentos colinérgicos de acción indirecta, conocidos como anticolinesterasas, inhiben a la enzima acetilcolinesterasa y permiten la acumulación de ACH en todos los sitios receptores colinérgicos.

CUADRO 7:1 Colinérgicos y sus principales usos clínicos

MEDICAMENTO (NOMBRE COMERCIAL)	USO PRINCIPAL
De acción directa:	
acetilcolina (*Miochol-E*)	Miótico en cirugía de cataratas
betanecol (*Urecholine*)	Retención urinaria no obstructiva
carbacol (*Miostat*)	Tratamiento de glaucoma
pilocarpina (*Pilocar, Ocusert-Pilo*)	Tratamiento de glaucoma
De acción indirecta:	
ambenomio (*Mytelase*)	Tratamiento de miastenia grave
demacario (*Humorsol*)	Tratamiento de glaucoma
edrofonio (*Tensilon*)	Diagnóstico de miastenia grave, antídoto para medicamentos tipo curare
galantamina (*Reminyl*)	Tratamiento de enfermedad de Alzheimer
neostigmina (*Prostigmin*)	Tratamiento de miastenia grave, antídoto para medicamentos tipo curare
fisostigmina (*Antilirium, Eserine*)	Antídoto para anticolinérgicos, tratamiento para glaucoma
piridostigmina (*Mestinon*)	Tratamiento de miastenia grave, antídoto para medicamentos tipo curare
tacrina (*Cognex*)	Tratamiento de enfermedad de Alzheimer
donepezil (*Aricept*)	Tratamiento de enfermedad de Alzheimer

Los medicamentos anticolinesterasa se subdividen en inhibidores reversibles e inhibidores irreversibles de la acetilcolinesterasa.

Inhibidores reversibles

Los inhibidores reversibles se utilizan en el diagnóstico y tratamiento de la miastenia grave, así como a modo de antídotos para invertir los efectos de los medicamentos que bloquean a los receptores colinérgicos y nicotínicos. La miastenia grave, que afecta al músculo esquelético, se caracteriza por actividad insuficiente de la acetilcolina. El edofronio tiene duración de acción más breve, de alrededor de 30 minutos, y se administra por vía intravenosa para diagnosticar miastenia grave. La duración de la neostigmina (2 a 4 horas), piridostigmina (3 a 6 horas) y el ambenomio (4 a 8 horas) es mayor. Estos fármacos se administran por vía oral para el tratamiento de miastenia grave y por vía intravenosa para invertir los efectos del bloqueo colinérgico excesivo. Los medicamentos mencionados son todos aminas cuaternarias (compuestos cargados) que no atraviesan la barrera hematoencefálica y sólo producen efectos en los sitios receptores periféricos.

La fisostigmina no es un compuesto cargado, y causa efectos en el cerebro. Se usa por vía parenteral para invertir los efectos en el sistema nervioso central (*central nervous system*, CNS) del bloqueo anticolinérgico excesivo, y como gotas oculares en el tratamiento del glaucoma.

Inhibidores irreversibles

Los inhibidores irreversibles de la acetilcolinesterasa son derivados de los compuestos organofosfatados que se usan ampliamente en insecticidas, plaguicidas y agentes de guerra química. La duración de acción de estos compuestos es extremadamente prolongada, porque forman uniones irreversibles con la enzima acetilcolinesterasa. Algunos de estos derivados, por ejemplo, el ecotiofato (Fosfolina), se usan en dosis muy pequeñas como medicamentos, sobre todo como gotas oculares para el tratamiento del glaucoma. En dosis mayores, producen toxicidad grave, la cual se conoce como crisis colinérgica, que produce rápidamente parálisis respiratoria y muerte.

Todos los medicamentos anticolinesterasa, reversibles o irreversibles, originan efectos similares a los de la ACH y a los de la estimulación parasimpática (parasimpaticomimética).

Efectos adversos y tóxicos de los colinérgicos

Los efectos adversos más comunes de estos medicamentos son ocasionados por la estimulación excesiva del sistema nervioso parasimpático. Los síntomas incluyen náusea, vómito, diarrea, vista borrosa, sudación excesiva, temblores musculares, broncoconstricción, bradicardia e hipotensión. En casos de sobredosis tóxica, la parálisis muscular y la depresión respiratoria pueden producir la muerte. El antídoto principal es la administración de un anticolinérgico, como la atropina, que compite con la ACH por el receptor muscarínico e invierte los efectos del exceso de estimulación colinérgica.

Crisis colinérgica

"Crisis colinérgica" es el término que suele usarse para describir los efectos de la dosis excesiva del medicamento en pacientes con miastenia grave. A concentraciones elevadas, la ACH estimula en exceso a los receptores colinérgicos (muscarínicos), pero produce bloqueo (parálisis) de los receptores nicotínicos, lo cual puede ocasionar parálisis respiratoria, porque los músculos respiratorios son de naturaleza esquelética (voluntaria). En estas situaciones, la administración de anticolinesterasa debe interrumpirse hasta que los niveles de ACH regresen a su valor normal. Puede administrarse atropina para bloquear los efectos de la estimulación muscarínica excesiva.

Los granjeros que rocían sus cultivos con derivados de anticolinesterasas irreversibles (organofosfatos) también pueden presentar una crisis colinérgica. A menos que utilicen mascarillas protectoras, o cabinas cerradas en el tractor, el granjero puede inhalar demasiado insecticida o plaguicida y desarrollar signos de una crisis colinérgica. Con los medicamentos irreversibles, el antídoto es atropina para invertir los efectos del exceso de ACH, junto con un fármaco adicional, pralidoxima (*Protopam*). Este último es un medicamento que puede reactivar la enzima anticolinesterasa después de que ha sido inhibida por un inhibidor irreversible. La pralidoxima tiene máxima eficacia inmediatamente después de la exposición a un organofosfato, y sirve también de antídoto a organofosfatos que se usan como agentes de guerra químicos.

Indicaciones clínicas para las anticolinesterasas

Las anticolinesterasas tienen un uso más difundido que los colinérgicos de acción directa. Se utilizan en el tratamiento de glaucoma, miastenia grave, retención urinaria, parálisis intestinal, enfermedad de Alzheimer, y como antídotos para los bloqueadores del músculo esquelético tipo curare y para anticolinérgicos.



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Revisar y observar si hay signos de sobredosis de colinérgicos, especialmente después de la administración parenteral del medicamento: alteraciones visuales, salivación, náusea, aumento en la frecuencia urinaria, diarrea, frecuencia cardiaca lenta, dificultades respiratorias, convulsiones (fisostigmina).

Explicar al paciente los efectos secundarios comunes: alteraciones visuales (sobre todo después de la aplicación de gotas oculares), sudación, aumento en la frecuencia urinaria y defecación.

Instruir al paciente a que informe irritación o inflamación ocular, exceso de salivación, sudación, micción y diarrea, pulso lento, debilidad muscular y dificultades respiratorias.

Uso tópico en casos de glaucoma

Varios de estos medicamentos (cuadro 7:1) se usan de manera tópica como gotas para los ojos, con objeto de reducir la presión intraocular inferior que produce el glaucoma. Al inhibir el metabolismo de la ACH los niveles de ACH en el ojo aumentan para producir miosis, mejorar el drenaje del líquido intraocular y disminuir la presión intraocular.

Tratamiento de miastenia grave

La miastenia grave es una enfermedad de la placa terminal del músculo esquelético, en el que la ACH funciona para estimular el tono y la contracción muscular. Se piensa que esta enfermedad es ocasionada por una reacción autoinmunitaria, en la que el cuerpo produce anticuerpos que atacan a los receptores Nm. El resultado es pérdida del tono y de la fuerza del músculo esquelético. Los párpados se cuelgan y, conforme la enfermedad avanza, se dificulta el movimiento físico. Con el tiempo, los pacientes quedan postrados en cama y tienen problemas para respirar. Las anticolinesterasas reversibles de mayor duración, la piridostigmina y el ambenonio, son los medicamentos de elección y se administran por vía oral para incrementar los niveles de ACH y el tono y la fuerza del músculo esquelético.

Tratamiento de la retención urinaria y estasis intestinal

La retención urinaria (que también se conoce como atonía de la vejiga) y la estasis o parálisis intestinal (que también se conoce como íleo) por lo general se

tratan con neostigmina. El aumento en los niveles de ACH estimula la contracción de la vejiga y la peristalsis intestinal.

Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno cerebral degenerativo, que se suscita en algunas personas de edad avanzada. Al parecer, en el cerebro hay pérdida de sinapsis neuronales y, en particular, una reducción de los niveles de ACH. Estos cambios ocasionan pérdida de la memoria, demencia y deterioro general del funcionamiento mental. Se han descubierto muy pocos medicamentos eficaces para tratar esta enfermedad. En la actualidad se utilizan dos anticolinesterasas reversibles de acción central, la tacrina (*Cognex*) y el donepezil (*Aricept*), para aumentar los niveles de ACH en el cerebro. Los efectos benéficos de ambos son notables sobre todo en las primeras etapas de la enfermedad y disminuyen conforme ésta avanza. La lecitina (*Phoschol*) es un precursor de la ACH y con frecuencia se administra con la anticolinesterasa, a fin de incrementar adicionalmente los niveles de acetilcolina.

Antídotos para los bloqueadores del músculo esquelético

Los bloqueadores del músculo esquelético (véase el capítulo 9) se utilizan en cirugía para producir parálisis de los músculos esqueléticos (receptor Nm). Sin embargo, a dosis elevadas pueden ocasionar parálisis respiratoria. En estos casos, la administración de neostigmina aumenta los niveles de ACH y antagoniza las acciones de estos bloqueadores.

Antídotos para el envenenamiento con un anticolinérgico

Los anticolinérgicos, como la atropina y la escopolamina (véase a continuación la sección de Anticolinérgicos), bloquean los receptores colinérgicos (muscarínicos) y producen efectos similares a la reducción de la actividad del sistema parasimpático (parasimpatolítico), que incluye inhibición urinaria e intestinal, estimulación cardiaca (taquicardia) y efectos centrales en el cerebro, los cuales originan diversos efectos estimulantes (convulsiones) y depresores (coma). Por lo general, el antídoto consiste en administrar fisostigmina, porque este medicamento atraviesa la barrera hematoencefálica. El aumento en los niveles de la ACH producida compite con el anticolinérgico por el receptor. Conforme los niveles de ACH se incrementan, los efectos centrales del bloqueo anticolinérgico excesivo se invierten.

Medicamentos anticolinérgicos

Los bloqueadores colinérgicos que se unen a los receptores muscarínicos se conocen como **anticolinérgicos** o **parasimpaticolíticos**, y actúan por antagonismo competitivo de la ACH. En presencia de anticolinérgicos, hay cantidades suficientes de ACH que no pueden unirse a los receptores colinérgicos para producir un efecto. Los primeros anticolinérgicos, como la atropina y la escopolamina, se obtuvieron de la planta de la belladona y se conocen comúnmente como alcaloides de belladona. En el cuadro 7:2 se incluyen la atropina, la escopolamina y fármacos sintéticos más nuevos.

Acciones farmacológicas e indicaciones clínicas

Sistema cardiovascular

Al bloquear los efectos de la ACH, los anticolinérgicos reducen la actividad del nervio vago (nervio parasimpático) en el corazón. En consecuencia, la frecuencia cardiaca aumenta. Los anticolinérgicos incrementan la frecuencia cardiaca y aceleran la conducción auriculoventricular en pacientes con frecuencias cardiacas excesivamente lentas (bradicardia).

Sistema respiratorio

La ACH aumenta las secreciones de las vías respiratorias y, en ocasiones, origina broncoconstricción. Los anticolinérgicos se administran en el preoperatorio para inhibir las secreciones que pueden interferir con los anestésicos generales. Los anticolinérgicos producen además broncodilatación y se utilizan en el tratamiento del asma (véase el capítulo 32).

Sistema GI

Los anticolinérgicos reducen las secreciones salivales y GI. Asimismo, disminuyen la movilidad del conducto GI y, por tanto, no deben administrarse en caso de obstrucción intestinal. Los anticolinérgicos se usan como antiespasmódicos en trastornos GI, como en el síndrome del intestino irritable. Los anticolinérgicos que reducen la secreción de ácido gástrico, han sido reemplazados por medicamentos más nuevos y más eficaces en el tratamiento de úlcera péptica (véase el capítulo 33).

Sistema genitourinario

Los anticolinérgicos inhiben la peristalsis urinaria y la evacuación de orina, y se usan en casos de enuresis (incontinencia urinaria) para fomentar la retención de orina, y en el tratamiento de vejiga demasiado

CUADRO 7:2 Colinérgicos y sus principales usos

MEDICAMENTO (NOMBRE COMERCIAL)	USO PRINCIPAL	RANGO COMÚN DE DOSIS DIARIA
Alcaloides de belladona:		
atropina	Incrementar frecuencia cardiaca, medicamento preoperatorio, enuresis, cólico GI y biliar, antídoto para colinérgicos	0.4-0.6 mg por vía oral, IV, IM, SC
	Midriático y cicloplejico	Gotas oculares tópicas
hiosciamina (*Levsin*)	El mismo que la atropina	0.25-1.0 mg por vía oral, IV
escopolamina (*Transderm-Scop*)	Mareo por movimiento	1 parche cada 3 días
Medicamento semisintético:		
homatropina	Midriático	Solución oftálmica
Medicamentos sintéticos:		
diciclomina (*Bentyl*)	Tratamiento de trastornos GI, como úlceras, colitis	80-160 mg por vía oral
glucopirrolato (*Robinol, Robinol Forte*)	Tratamiento de úlceras	2-6 mg por vía oral
metscopolamina (*Pamine*)	Tratamiento de trastornos GI, como úlceras, colitis	2.5-10 mg por vía oral
oxibutinina (*Ditropan, Ditropan XL*)	Tratamiento de vejiga con exceso de actividad	5-15 mg por vía oral
propantelina (*Pro-Banthine*)	Tratamiento de trastornos GI, como úlceras, colitis	22.5-60 mg por vía oral
tolterodina (*Detrol, Detrol-LA*)	Tratamiento de vejiga con exceso de actividad	2-4 mg por vía oral

activa, con espasmo y aumento en la urgencia urinaria. Sin embargo, están contraindicados en varones con hipertrofia de la glándula próstata, ya que incrementan la retención de orina y aumentan aún más la dificultad de micción que se relaciona con ese trastorno.

Sistema nervioso central

La mayor parte de los anticolinérgicos que llegan al cerebro producen un efecto depresor, que por lo general resulta en somnolencia y sedación. Algunos de los preparados que se expenden sin receta médica contienen cantidades limitadas de escopolamina y se utilizan como auxiliares para el sueño. A dosis más elevadas, puede haber una mezcla de efectos estimulantes y depresores del sistema nervioso central. En dosis tóxicas, la atropina y la escopolamina originan excitación, delirio, alucinaciones y depresión profunda del sistema nervioso central, que puede ocasionar paro respiratorio y muerte. Las acciones anticolinérgicas son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (véase el capítulo 17) y a modo de antieméticos (véase el capítulo 33) en el tratamiento de mareo por movimiento.

Efectos oculares

Los anticolinérgicos producen midriasis (dilatación de la pupila) y ciclopejía (pérdida de acomodación), y se utilizan en oftalmología para facilitar el examen de la retina y el cristalino. Los anticolinérgicos aumentan la presión intraocular y *nunca* deben administrarse a pacientes con glaucoma. En esta enfermedad, se bloquea la vía de drenaje del líquido intraocular, y el efecto anticolinérgico causa dilatación pupilar, que en el caso de glaucoma aumenta la obstrucción de la vía de drenaje. El resultado puede ser un aumento repentino en la presión intraocular y daño al ojo.

Efectos adversos y tóxicos

Los efectos adversos más frecuentes de los anticolinérgicos son ocasionados por bloqueo excesivo del sistema nervioso parasimpático. Los síntomas incluyen boca seca, alteraciones de la vista, retención urinaria, estreñimiento, enrojecimiento y sequedad de la piel, fiebre (hiperpirexia), taquicardia y síntoma de estimulación y depresión del sistema nervioso central. Los efectos en la piel se deben a los efectos anticolinérgicos que inhiben el mecanismo de sudación y que producen vasodilatación de algunos vasos sanguíneos, lo cual causa una reacción de rubefacción. A dosis tóxicas, la hiperpirexia y la depresión del SNC pueden ser graves y acompañarse de depresión de los centros vitales en el cerebro. De no tratarse, el resultado puede ser parálisis respiratoria y muerte.

Los alcaloides de la belladona se encuentran presentes en algunos preparados que se expenden sin receta médica y en las bayas de muchas sustancias vegetales comunes y de plantas no comestibles. El envenenamiento es más usual en niños que comen por error las bayas. Los pacientes presentan fiebre, taquicardia, sequedad y enrojecimiento de la piel, y midriasis. El tratamiento de urgencia es esencial. Si se ingieren cantidades suficientes, ocurre parálisis respiratoria, estado de coma y muerte al cabo de unas cuantas horas.

El tratamiento entraña la inducción de emesis o realizar un lavado gástrico para limitar la absorción. Se administran carbón activado y catárticos salinos para inactivar el medicamento y acelerar su eliminación. La fisostigmina, por vía intravenosa, antagoniza la acción de los anticolinérgicos y es útil cuando surgen síntomas del sistema nervioso central como delirio y estado de coma.



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Observar si hay signos de efectos anticolinérgicos excesivos, especialmente después de la administración parenteral del medicamento: taquicardia, enrojecimiento de la piel (rubefacción), menor micción, estimulación o depresión del sistema nervioso central, dificultades respiratorias.

Explicar al paciente los efectos secundarios anticolinérgicos comunes: sequedad de la boca, vista borrosa (dilatación de la pupila), sedación o confusión mental.

Instruir al paciente que informe si tiene exceso de vista borrosa, pulso acelerado, dificultad con la micción, estreñimiento, confusión mental o alucinaciones.

Los pacientes geriátricos son en particular susceptibles a los efectos anticolinérgicos y deben observarse de cerca, sobre todo para determinar si tienen confusión mental y desorientación.

Los anticolinérgicos se contraindican en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, en varones con hipertrofia de la próstata y en paciente con obstrucción urinaria o intestinal.

El antídoto para la sobredosis de anticolinérgicos es la administración de anticolinesterasas, en especial de fisostigmina cuando se presentan síntomas del sistema nervioso central.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Relacione la definición o descripción en la columna izquierda con el término adecuado de la columna derecha.

___ **1.** Reactiva la colinesterasa.

___ **2.** Estimula directamente al receptor muscarínico.

___ **3.** Aumenta los niveles de ACH en el sistema nervioso central.

___ **4.** Se usa para invertir la toxicidad anticolinérgica del sistema nervioso central.

___ **5.** Se usa para el tratamiento de la miastenia grave.

___ **6.** Se usa para evitar mareo por movimiento.

___ **7.** Se usa antes de la cirugía para secar las secreciones respiratorias.

___ **8.** Se indica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

___ **9.** Inhibe irreversiblemente a la acetilcolinesterasa.

___ **10.** Se usa para tratar la retención urinaria no obstructiva.

a. Betanecol (*Urecholina*)

b. Ambenonio (*Mytelase*)

c. Escopolamina (*Transdermscope*)

d. Ecotiofato (*Phospholine*)

e. Atropina

f. Fisostigmina (*Antilirum*)

g. Pralidoxima (*Protopam*)

h. Tacrina (*Cognex*)

11. ¿Cuál es la diferencia entre parasimpaticolítico y parasimpaticomimético? _____

_____

_____

12. Explique los términos *colinérgico* y *anticolinérgico*. _____

_____

_____

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Cuál es la función principal del sistema nervioso parasimpático? _____

_____

_____

2. ¿Cuál es la función de la acetilcolinesterasa? ¿Dónde se encuentra? _____

_____

_____

3. ¿Dónde se localizan los tres diferentes receptores colinérgicos? ¿Qué clase de medicamento se necesita para bloquear cada receptor? _____

_____

_____

4. ¿Cómo producen sus efectos parasimpáticos los colinérgicos de acción directa y de acción indirecta? _____

_____

_____

5. Mencione los posibles efectos adversos de los colinérgicos. _____

_____

_____

6. Mencione los posibles efectos adversos de los anticolinérgicos. _____

7. ¿Por qué son similares los efectos secundarios de los anticolinérgicos a los efectos secundarios de los medicamentos simpáticos? _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice sus habilidades de pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Como enfermera que trabaja para un equipo de médicos que tienen muchos pacientes, en ocasiones debe detectar qué pacientes pueden presentar problemas con los medicamentos que se les recetan. Recientemente se diagnosticó colitis al paciente X, para la cual el médico le recetó diciclomina. En su primera consulta del año pasado, usted advirtió que dicho paciente mencionó que toma timolol. Usted decide que es preferible consultar el *PDR*® para determinar cuál es el uso del timolol, antes de que comience a tomar diciclomina. ¿Qué debe usted informar al médico? _____

2. Su vecina sabe que usted está estudiando farmacología, de modo que algunas veces lo visita cuando tiene preguntas sobre problemas de salud. Hace unos minutos tocó a la puerta en estado de pánico. Dijo que su hijo de tres años de edad acababa de deglutir unas tabletas de la escopolamina que ella usa para su síndrome de intestino irritable. ¿Qué debe hacer usted? _____

3. Se recetó un antiespasmótico a una paciente de edad avanzada por hiperactividad GI, la cual se queja de mayor sensibilidad a la luz y de dificultades para orinar. ¿Qué cree usted que le está sucediendo a la paciente? ¿Qué tipo de medicamentos es probable que le hayan recetado? ¿Qué tipo de medicamento se le debe indicar si su trastorno empeora y requiere tratamiento? _____

4. El Sr. Jones recibe tratamiento para miastenia grave. Durante su consulta periódica, usted advierte que está sudando y que su frecuencia cardiaca se encuentra por debajo de lo normal. Le pregunta cómo se siente y él responde que en los últimos días ha tenido diarrea y que se siente muy débil. ¿Puede usted explicar lo que está sucediendo al Sr. Jones? Muestre por qué algunos de los síntomas parecen ser ocasionados por exceso de estimulación colinérgica, pese a tener debilidad del músculo esquelético. _____

5. En un asilo, una anciana recibe tratamiento con betanecol por retención urinaria. Se queja de malestar abdominal, salivación excesiva y sensación de calor y sudación. ¿Podrían estos síntomas deberse al medicamento? De ser así, ¿qué indican? _____

6. A un varón de 28 años de edad se le diagnosticó síndrome de intestino irritable. Su cuidador de salud le recetó 20 mg de diciclomina, cada 8 horas. ¿Qué efectos secundarios deben mencionarse al paciente? _____

7. A Daniel se le diagnosticó recientemente glaucoma, para la cual el médico le recetó pilocarpina al 1 por ciento, 2 gotas cada 6 horas, y una nueva consulta en un mes. ¿Qué se le debe decir a Daniel con respecto a este medicamento?

Conexión en Internet

Consulte el sitio en la Red de **MedicineNet** (http://www.medicinenet.com) y, bajo *Diseases and Treatment* ("Enfermedades y tratamiento"), haga clic en la letra "E" y busque *Eye, Glaucoma*. Organice una breve presentación para explicar las causas, síntomas, detección y tratamientos para esta enfermedad. Nuevamente, bajo *Diseases and Treatment*, haga clic en la letra "M" y busque *Myasthenia Gravis*. Lea acerca del pronóstico y tratamiento de esta enfermedad, en relación con los medicamentos descritos en este capítulo. También haga clic en la letra "I", en *Irritable Bowel Syndrome* ("Síndrome de intestino irritable"), en la "O" para *Overactive Bladder* ("Vejiga con demasiada actividad") y nuevamente en la "M", para *Motion sickness* ("Mareo por movimiento"). Lea cuáles son los tratamientos para estos trastornos.

Lecturas adicionales

Bayer, M. J. and McKay, C. 1997. Reversing the effects of pesticide poisoning. Part 1: Insecticides and herbicides. *Emergency Medicine* 29 (4):72.

Bayer, M. J. and McKay, C. 1997. Reversing the effects of pesticide poisoning. Part 2: Rodenticides and miscellaneous agents. *Emergency Medicine* 29 (5):78.

Keeping an eye on vision: Primary care of age-related ocular disease. 1997. *Geriatrics* 52 (8):30.

Marin, D. B., Sewell, M. C., and Schlechter, A. 2002. Alzheimer's disease. *Geriatrics* 57 (2):36.

Ramsey, F. 1991. Reversal of neuromuscular blockade. *Current Reviews for Nurse Anesthetists* 514 (7):50.

Seybold, M. E. 1991. Update on myasthenia gravis. *Hospital Medicine* 27 (4):71.

Teplitz, L. 1989. Clinical close-up on atropine. *Nursing* 19 (11):44.

capítulo

8

Medicamentos que afectan los ganglios autónomos

Enfoque del capítulo

En este capítulo se describen los medicamentos que afectan a los ganglios autónomos y se examina cómo los bloqueadores ganglionares afectan la actividad simpática y la parasimpática.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo, será capaz de:

- describir los efectos farmacológicos de la estimulación ganglionar y el bloqueo ganglionar
- nombrar tres bloqueadores ganglionares y describir sus usos clínicos
- explicar los efectos adversos que se relacionan con el uso de bloqueadores ganglionares

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

bloqueador ganglionar: medicamento que bloquea a los receptores nicotínicos neurales y que reduce la actividad del sistema nervioso autónomo.

estimulante ganglionar: medicamento que estimula a los receptores nicotínicos Nn para aumentar la actividad autónoma.

nicotina: medicamento alcaloide que estimula a los receptores ganglionares.

receptor neural nicotínico (Nn): receptor colinérgico que se encuentra en los ganglios.



INTRODUCCIÓN

Desde el punto de vista farmacológico, los ganglios autónomos de los nervios simpáticos y parasimpáticos son idénticos. La acetilcolina (*acetylcholine*, ACH) es el neurotransmisor que se encuentra en las sinapsis ganglionares. La acetilcolinesterasa es la causante de la inactivación de la ACH. Antes de que se descubriera la ACH, se había observado que la nicotina estimula a los ganglios autónomos, de modo que los receptores de los ganglios recibieron el nombre de **receptores neurales nicotínicos (Nn).** Los medicamentos que estimulan a los receptores Nn se conocen como **estimulantes ganglionares**. Sin embargo, debido a que no hay estados clínicos en que la estimulación ganglionar tenga valor clínico importante, los estimulantes ganglionares son de poco interés como tipo de medicamento.

Las personas que fuman tabaco inhalan **nicotina**, lo cual produce estimulación ganglionar que afecta la actividad simpática y la parasimpática. En teoría, cuando ambos sistemas se estimulan al mismo tiempo, los efectos deberían eliminarse entre sí. Sin embargo, al parecer la estimulación simpática predomina en el sistema cardiovascular, en tanto que la parasimpática predomina en el conducto gastrointestinal (GI). En consecuencia, después de fumar tabaco suelen aumentar la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la actividad GI. La nicotina estimula también al sistema nervioso central (SNC) para producir temblores y, más importante aún, para ocasionar los efectos placenteros de fumar.

MEDICAMENTOS GANGLIONARES

Estimulantes ganglionares

En las farmacias se expende una goma de mascar que contiene nicotina para las personas que intentan dejar de fumar. La goma libera nicotina, lo que tiene por objeto sustituir la que proporciona el tabaquismo. Además, existen parches transdérmicos de introducción reciente en el mercado, que liberan nicotina lentamente en el torrente sanguíneo. Estos productos tienen la finalidad de prevenir cualquier reacción de abstinencia producida por abandonar el hábito de fumar. Con el tiempo, su uso disminuye y se elimina por completo.

Precauciones y contraindicaciones

Embarazo

Se ha mostrado que la nicotina y el humo del tabaco (que contiene nicotina) son dañinos para el feto. Por lo tanto, fumar tabaco y usar sustitutos de nicotina deben evitarse durante el embarazo.

Efectos adversos

Los medicamentos que bloquean los efectos de la ACH en los receptores Nn se conocen como **bloqueadores ganglionares**. En dosis tóxicas, la ACH y la nicotina actúan como bloqueadores ganglionares, precisamente para bloquear la transmisión ganglionar y la neuromuscular. Este bloqueo puede dar por resultado parálisis respiratoria y la muerte.

Los bloqueadores ganglionares que se utilizan clínicamente compiten con la ACH por los receptores Nn, e interfieren con la transmisión ganglionar en los ganglios simpáticos y parasimpáticos. Por consiguiente, el resultado es una combinación de efectos bloqueadores anticolinérgicos y simpáticos. La desventaja principal es que carecen de selectividad, por lo cual se relacionan muchos efectos secundarios con su uso. Se han descubierto medicamentos más nuevos, con mayor selectividad, que gradualmente han reemplazado a los bloqueadores ganglionares.

Efectos principales del bloqueo ganglionar

El bloqueo ganglionar disminuye la actividad de los sistemas cardiovascular, gastrointestinal (GI) y genitourinario. Sus principales efectos son hipotensión, bradicardia, disminución de las secreciones intestinales y de la movilidad intestinal, y menor micción. En los varones algunas veces ocurre impotencia. Adicionalmente hay grados variables de midriasis y cicloplejía.

Farmacocinética

Los primeros bloqueadores ganglionares que se descubrieron (hexametonio, pentolinio y trimetafán) contenían un ion de amonio cuaternario. Estos

CUADRO 8:1 Interacciones farmacológicas con bloqueadores ganglionares

TIPO DE MEDICAMENTO	RESULTADO
Adrenérgicos	Antagonismo del efecto antiadrenérgico del bloqueo ganglionar, especialmente en el sistema cardiovascular
Bloqueadores adrenérgicos	Efecto antiadrenérgico aditivo para producir hipotensión y posible colapso cardiovascular
Colinérgicos	Antagonismo del efecto anticolinérgico del bloqueo ganglionar, en especial en los conductos GI y urinario
Anticolinérgicos	Efecto anticolinérgico aditivo
Vasodilatadores	Efecto vasodilatador aditivo para producir hipotensión y posible colapso cardiovascular

iones son moléculas cargadas que se absorben deficientemente del conducto GI. Por consiguiente, los bloqueadores suelen administrarse por vía parenteral (intramuscular [IM] o intravenosa [IV]). Por otra parte, uno de los bloqueadores no es un ion cuaternario y se absorbe casi por completo después de administrarse por vía oral.

Indicaciones clínicas

El único bloqueador ganglionar que se expende en la actualidad es la mecamilamina (*Inversine*). La principal indicación para su uso es en el tratamiento de hipertensión grave, cuando otros medicamentos no han sido eficaces. La acción farmacológica de la mecamilamina obedece al bloqueo ganglionar de los ganglios simpáticos, lo cual produce vasodilatación profunda. Aunque la mecamilamina es un antihipertensivo muy potente, causa varios efectos adversos que muchos pacientes no pueden tolerar. Por lo general, se usa en combinación con otros hipertensivos para permitir la reducción de su dosis, y la frecuencia y gravedad de los efectos adversos que ocasiona.

Efectos adversos

Casi todos los efectos adversos de los bloqueadores ganglionares son ocasionados por bloqueo excesivo de los ganglios autónomos. El resultado es una combinación de efectos anticolinérgicos y antiadrenérgicos, que por lo general incluyen menor actividad GI (boca seca y estreñimiento), alteraciones visuales (midriasis y cicloplejía), disminución del funcionamiento cardiovascular (hipotensión y menor gasto cardiaco) y reducción del funcionamiento genitourinario (retención urinaria e impotencia). En pacientes con glaucoma están contraindicados, debido a que el efecto midriático aumenta la presión intraocular.

Interacciones farmacológicas

Muchos medicamentos actúan en los receptores autónomos, y la posibilidad de que ocurra interacción farmacológica con los bloqueadores ganglionares es considerable. En el cuadro 8:1 se presenta una lista de posibles interacciones farmacológicas con bloqueadores ganglionares.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Cuál es la diferencia entre un estimulante ganglionar y un bloqueador ganglionar? _____

2. ¿Cuál es el nombre de los receptores colinérgicos en los ganglios? _____

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Qué neurotransmisor regula la transmisión ganglionar? _____

2. Mencione los principales efectos de la estimulación ganglionar. _____

3. Mencione los principales efectos del bloqueo ganglionar. _____

4. ¿Cuáles son los principales usos terapéuticos de los bloqueadores ganglionares? _____

5. ¿Cuál es la principal ventaja de la mecamilamina (*Inversine*)? _____

6. Mencione los efectos adversos de los bloqueadores ganglionares. _____

7. ¿Qué otros medicamentos pueden interactuar con los bloqueadores ganglionares? _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Suponga que trabaja en una organización para el mantenimiento de la salud, donde es el vínculo con los pacientes. Los alienta para que le hablen de sus problemas, cuando sientan que el médico no ha resuelto el problema, o si se sienten incómodos hablando del problema con el médico. Uno de los pacientes quiere discutir con usted "un problema embarazoso". Comenta que desde que empezó a tomar ese "medicamento fuerte" para su elevada presión arterial, no ha podido tener relaciones sexuales con su esposa. También tiene boca seca y estreñimiento todo el tiempo. ¿Qué medicamento es el que tal vez esté tomando este paciente? ¿Cuáles otros medicamentos podrían intentarse para controlar la hipertensión sin producir los efectos secundarios que le están aquejando? _____

2. Un paciente es traído a la sala de urgencias donde usted trabaja. Sufre hipotensión y está al borde de un colapso cardiovascular. La esposa del paciente, que lo acompañó en la ambulancia, dice que su esposo estaba bien, hasta que comenzó a tomar un medicamento nuevo para su presión arterial elevada. Muestra el frasco; es mecamilamina. Le pregunta si está tomando otra medicina, y ella responde que algo para la angina, pero no recuerda qué. ¿Cuál podría ser el otro medicamento y por qué está produciendo estos efectos al paciente?

_____

_____

_____

Consulte el *PDR*® o el *F&C* y busque el medicamento *Habitrol*. A continuación responda las siguientes preguntas.

3. Mencione los síntomas de abstinencia del tabaquismo. _____

_____

_____

4. Mencione los síntomas de toxicidad por nicotina. _____

_____

_____

5. Cuando un paciente deja de fumar, puede reducir la dosis de varios medicamentos. Mencione cinco de ellos.

_____

_____



Conexión en Internet

Abra la página de inicio de su buscador de Internet (Yahoo, Netscape, etc.) y haga clic en la categoría Health/Disease (Salud/Enfermedad) en los encabezados. En el espacio de búsqueda escriba *Dejar de fumar* o *Adicción al tabaco* e investigue la información y los programas que se presenten. Los sitios http://www.lungusa.org/tobacco y http://www.nlm.nih.gov/medlineplus también son excelentes para esta información.

Lecturas adicionales

The nicotine patch: A good deal? 1997. *Emergency Medicine* 29 (1):55.

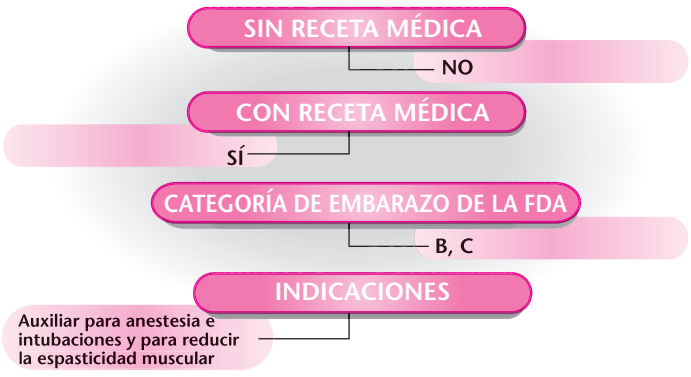
Safety on the nicotine patch in cardiac patients. 1997. *Emergency Medicine* 29(6):45.

capítulo

9

Relajantes de músculos esqueléticos

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

articulación neuromuscular: espacio (sinapsis) entre la terminación nerviosa motora y una membrana del músculo esquelético que contiene receptores de acetilcolina (ACH).

bloqueador despolarizante: produce parálisis al generar transmisión nerviosa, seguida de inhibición de la transmisión nerviosa.

bloqueador no despolarizante: produce parálisis al inhibir la transmisión nerviosa.

fasciculación: crispamiento espasmódico de grupos de fibra muscular.

hipertermia: temperatura corporal anormalmente elevada.

hipertermia maligna: estado en personas susceptibles que da por resultado aumento de peligro de muerte en la temperatura del cuerpo.

incompatibilidad: interacción indeseable de medicamentos no aptos para combinarse o administrarse juntos.

potenciales: produce una acción que es mayor de la que pueden producir los componentes solos.



Enfoque del capítulo

En este capítulo se describen los medicamentos que reducen la contracción de los músculos esqueléticos que afectan la postura y el funcionamiento motor. También se explica cómo la eliminación del tono normal del músculo esquelético es auxiliar en cirugía y cómo se controlan los trastornos musculares espásticos.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo, será capaz de:

- describir por lo menos dos formas en que pueden relajarse los músculos esqueléticos
- explicar por qué la relajación muscular es necesaria durante el diagnóstico y los procedimientos quirúrgicos
- indicar cómo estos medicamentos pueden alterar la capacidad de controlar la respiración
- explicar cómo los tranquilizantes relajan los músculos esqueléticos mediante un mecanismo de acción diferente al de los bloqueadores no despolarizantes
- identificar qué medicamentos se usan en el tratamiento crónico de trastornos musculares espásticos
- mencionar tres efectos adversos potenciales que se relacionan con los relajantes musculares

relajante de acción central del músculo esquelético: medicamento que inhibe la contracción del músculo esquelético al bloquear la conducción en la médula espinal.

relajante periférico del músculo esquelético: medicamento que inhibe la contracción muscular en la articulación neuromuscular o al interior del proceso contráctil.

vagolítico: inhibición del nervio vago al corazón, lo cual ocasiona que se incremente la frecuencia cardiaca (acción contraria al tono vagal que produce bradicardia).

vasodilatador: sustancia que relaja a los músculos (esfínteres), al controlar los vasos sanguíneos, y que aumenta el flujo sanguíneo.

INTRODUCCIÓN

La contracción de los músculos esqueléticos es controlada voluntariamente por impulsos que se originan en el sistema nervioso central (SNC). Los impulsos provenientes del cerebro se conducen a través de la médula espinal a las neuronas motoras somáticas (figura 9:1), las cuales finalmente se conectan a las fibras del músculo esquelético y forman la **articulación neuromuscular (*neuromuscular junction*, NMJ)**. Las terminaciones neuronales de las fibras motoras somáticas contienen el neurotransmisor acetilcolina (*acetylcholine*, ACH). Cuando éste es liberado a las sinapsis musculares, se combina con los receptores colinérgicos que reciben el nombre de receptores nicotínicos II (NII). Si bien estos últimos son colinérgicos, no son idénticos a los receptores muscarínicos (parasimpáticos) y ganglionares, que se describieron en el capítulo 5.

Cuando la ACH se combina con los receptores NII, se despolarizan las fibras musculares. Después de la despolarización, los elementos contráctiles de las fibras musculares (actina y miosina) contraen el músculo. La relajación muscular ocurre después que la acetilcolinesterasa hidroliza a la ACH, lo cual termina la acción de esta última. El funcionamiento del músculo esquelético es esencial para la vida, ya que la respiración depende de la contracción rítmica del diafragma y de los músculos torácicos. El tono del músculo esquelético permite, además, el movimiento coordinador de todo el cuerpo para mantener la postura. Esta actividad muscular ocurre continuamente sin nuestro conocimiento consciente.

INDICACIONES CLÍNICAS

Muchos medicamentos inhiben la contracción del músculo esquelético al interferir con el funcionamiento neuromuscular. Los fármacos que inhiben este tipo de contracción al bloquear la conducción en la médula espinal se conocen como **relajantes de acción central del músculo esquelético** (figura 9:1, sitio 1). Por lo contrario, los **relajantes periféricos del músculo esquelético** inhiben la contracción muscular en la articulación neuromuscular (NMJ) (figura 9:1, sitio 2) o en el proceso contráctil (figura 9:1, sitio 3). Sin importar el punto de acción, los medicamentos que se clasifican como relajantes del músculo esquelético son valiosos desde el punto de vista clínico, porque inhiben de manera selectiva el funcionamiento neuromuscular. Esta inhibición produce entonces relajación del músculo esquelético, la cual es deseable en enfermedades espásticas (esclerosis múltiple y parálisis cerebral), estados en que la médula espinal ha sido dañada (por traumatismo o paraplejía) y en lesiones en las que el esfuerzo excesivo de los músculos es acompañado de dolor. Por otra parte, los procedimientos quirúrgicos y ortopédicos, así como la intubación (por ejemplo, broncoscopia) suelen facilitarse con el uso de relajantes del músculo esquelético. Sin la administración de estos agentes antes de los procedimientos diagnósticos, existen mayores posibilidades de que los músculos implicados sufran desgarre o distensión muscular.

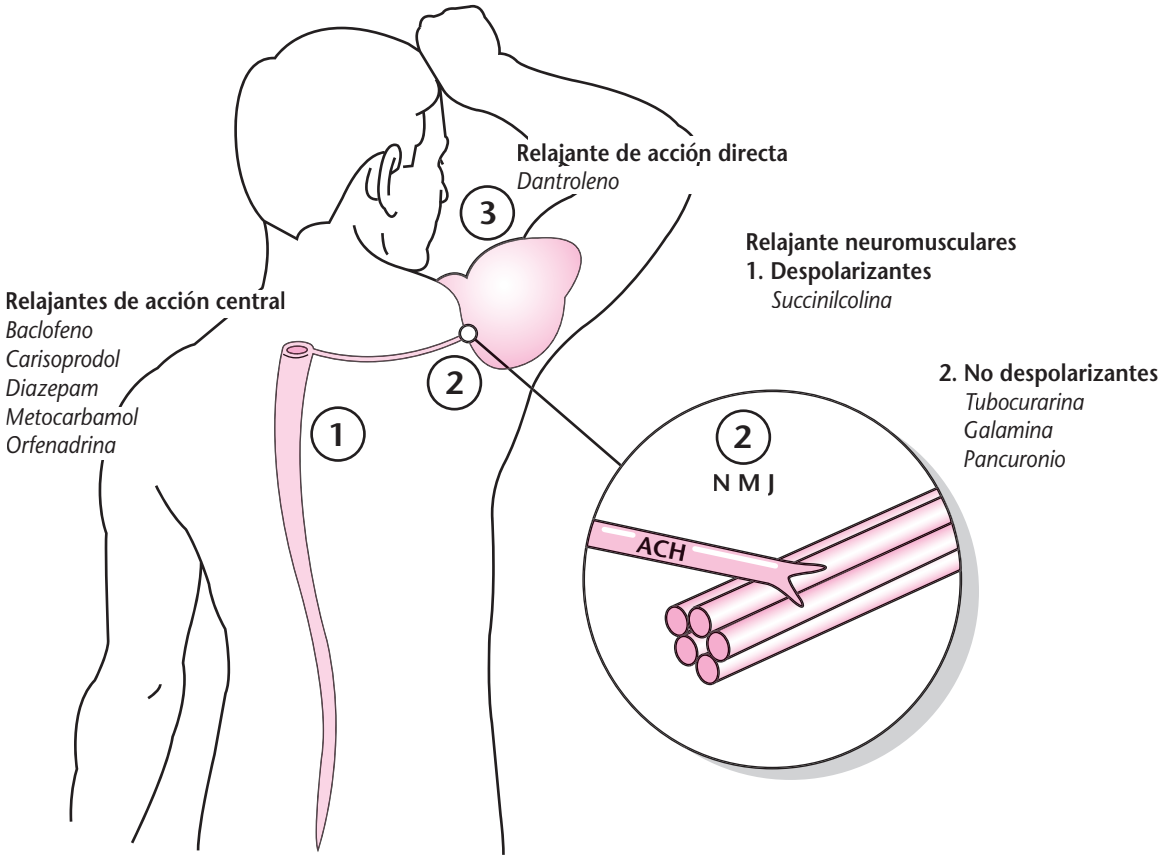
RELAJANTES DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO DE ACCIÓN PERIFÉRICA

Mecanismo de acción

Los bloqueadores neuromusculares inhiben la contracción del músculo esquelético al interferir con los receptores NII. Existen dos tipos de bloqueadores neuromusculares: los no despolarizantes (el curare, la galamina y el pancuronio) y los despolarizantes (la succinilcolina).

Los **bloqueadores no despolarizadores** se combinan con los receptores NII, pero no los

FIGURA 9:1 Inervación del músculo esquelético por las neuronas motoras somáticas



Sitio 1: Conducciones de impulso del sistema nervioso central a la médula espinal.
Sitio 2: Articulación neuromuscular (NMJ).
Sitio 3: Fibras del músculo esquelético (ACH = acetilcolina).

estimulan. Es decir, ocupan los sitios de NII para que la ACH no pueda combinarse con los receptores e impedir la despolarización.

Los **bloqueadores despolarizadores** inhiben la contracción muscular mediante un proceso de dos pasos: 1) la succinilcolina se adhiere a los receptores NII e induce la despolarización, lo que se manifiesta a modo de **fasciculaciones** musculares, y 2) la succinilcolina altera los receptores de NII para que no puedan responder a la estimulación endógena de la ACH. Esta fase constituye el bloqueo neuromuscular.

Vía de administración

Por lo general, los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes son administrados por vía intravenosa (IV), puesto que no se absorben bien cuando se toman por vía oral. Después de una sola inyección de bloqueadores no despolarizantes, el bloqueo neuromuscular ocurre en 3 a 5 min, con una duración de 20 a 30 min. Los músculos de los ojos y la cara son los primeros en relajarse, seguidos de las extremidades, el tronco y el diafragma. El funcionamiento muscular se recupera conforme se metaboliza y elimina el medicamento. El curare y el pancuronio se metabolizan en el hígado en cierto grado, en tanto que la galamina se elimina sin cambios por la orina.

El bloqueador despolarizante succinilcolina se metaboliza tan rápido que para mantener la relajación del músculo esquelético suele administrarse por infusión intravenosa. Dicho bloqueador es hidrolizado rápidamente por la enzima colinesterasa plasmática, que se encuentra presente en la sangre. Algunas personas no tienen suficiente colinesterasa en plasma, o debido a una anormalidad genética, producen una enzima anormal (atípica), y por ello metabolizan la colinesterasa muy lentamente, de modo que tanto su duración de acción como su posible toxicidad aumentan. En el cuadro 9:1 se presentan las dosis IV de los bloqueadores neuromusculares periféricos.

CUADRO 9:1 Dosis de relajantes musculares de acción periférica y vías de administración

MEDICAMENTO	TIPO	DOSIS PARA ADULTOS
besilato de atracurio	No despolarizante	0.4-0.5 mg/kg, bolo IV
besilato de cisatricurio	No despolarizante	0.15 o 0.2 mg/kg, IV
dantroleno	No despolarizante	25 mg, PO, bid, qid
doxacurio	No despolarizante	0.025-0.05 mg/kg, IV
trietiodido de galamina	No despolarizante	2.0-2.5 mg/kg, IV
mivacurio	No despolarizante	0.15 o 0.2 mg/kg, IV
bromuro de pancuronio	No despolarizante	0.06-0.1 mg/kg, IV
pipecuronio	No despolarizante	70-85 μg/kg, IV
rapacuronio	No despolarizante	1.5-2.5 mg/kg, IV
bromuro de rocuronio	No despolarizante	0.6-1.2 mg/kg, IV
cloruro de succinilcolina	Despolarizante	0.3-1.1 mg/kg, IV, 1-2 mg/ml a infusión IV continua de 2.5 mg/min
tubocurarina	No despolarizante	0.1-0.6 mg/kg, IV
bromuro de vecuronio	No despolarizante	0.08-0.10 mg/kg, IV

Efectos en el sistema cardiopulmonar

Aunque la NMJ es el sitio de acción primario, en dosis terapéuticas los bloqueadores neuromusculares producen también cambios vasculares a través de un mecanismo de acción diferente. El curare ocasiona hipotensión, porque libera histamina (**vasodilatador**) e inhibe el tono simpático de los vasos sanguíneos (bloqueo ganglionar). Por lo contrario, la galamina produce taquicardia al bloquear el tono vagal del ganglio sinoauricular (SA) del corazón (**vagolítico**). La galamina también aumenta la presión arterial.

Aunque el pancuronio no afecta a los ganglios autónomos ni la liberación de histamina, puede causar taquicardia por acción vagolítica. Se ha informado que la succinilcolina produce arritmias ventriculares y cambios en la presión arterial, según la cantidad de medicamento que se administre. Debido a que la succinilcolina ocasiona fuga de potasio de las células musculares, los pacientes con desequilibrios electrolíticos (quemaduras o traumatismo) pueden desarrollar arritmias con mayor facilidad.

Todos los bloqueadores, salvo el pancuronio, liberan histamina a partir de los mastocitos, lo cual origina la producción de broncospasmo, y en pacientes sensibles, mayor número de secreciones bronquiales. Los asmáticos son en particular sensibles a las complicaciones respiratorias inducidas por la histamina. Por consiguiente, en estas personas se prefiere el pancuronio para reducir al mínimo las complicaciones bronquiales (respiratorias).

Efectos adversos y tóxicos

La principal toxicidad relacionada con todos los bloqueadores neuromusculares es parálisis de los músculos respiratorios. Esto puede ser de peligro de muerte, porque el paciente ya no puede controlar la respiración, ni consciente ni inconscientemente. La parálisis del músculo esquelético causada por bloqueadores no despolarizantes puede invertirse con neostigmina o edrofonio, los cuales inhiben la acetilcolinesterasa, para que se acumule ACH en las articulaciones. La ACH desplaza entonces al bloqueador de los receptores NII y, en virtud de que los receptores no se dañan ni cambian, se inicia la despolarización y la contracción muscular. Un beneficio adicional de la neostigmina y del edrofonio es su capacidad de estimular directamente los receptores NII para revertir la parálisis del músculo esquelético.

La sobredosis de succinilcolina constituye un problema especial, porque este medicamento altera la capacidad que tienen los receptores NII de ser

estimulados. No existe un antídoto conocido que invierta el bloqueo neuromuscular producido por la succinilcolina. La administración de anticolinesterasas puede empeorar la parálisis respiratoria. La respiración debe recibir apoyo artificial hasta que el medicamento se metabolice y la respuesta al receptor regrese a su nivel normal. La parálisis del músculo esquelético puede prolongarse de manera peligrosa cuando a un paciente con colinesterasa plasmática atípica se le administra succinilcolina.

La succinilcolina origina una toxicidad aguda inusual en 1 de cada 20 000 personas, lo que se cree obedece a una anormalidad genética existente. En ocasiones, la dosis normal de este medicamento, en combinación con la inhalación de un anestésico, produce lo que se conoce como **hipertermia maligna**, la cual se relaciona con aumento drástico de la temperatura corporal, acidosis, desequilibrio electrolítico y choque. Se cree que el mecanismo por el cual se presenta **hipertermia** se asocia a personas susceptibles con la potenciación inducida por el anestésico de hiperreactividad al calcio. Las reacciones bioquímicas hiperactivas avanzan con tal rapidez que para reducir el riesgo de muerte, el tratamiento debe iniciarse de inmediato. El tratamiento de la hipertermia comprende reducir la temperatura corporal con empaques de hielo y controlar las arritmias y la acidosis con medicamentos adecuados. Por desgracia, la incidencia de fatalidad en casos de hipertermia maligna es muy elevada. La prevención se dirige principalmente a obtener antecedentes familiares pertinentes, en especial episodios difíciles durante procedimientos quirúrgicos. La biopsia del músculo y la elevación de los niveles enzimáticos musculares pueden identificar potencialmente a los pacientes sensibles. Tales estudios, previos a una operación, permiten al equipo quirúrgico evitar el uso de agentes sensibilizantes.

Precauciones e interacciones farmacológicas

Los bloqueadores neuromusculares deben usarse con extrema precaución en pacientes con deterioro del funcionamiento neuromuscular (miastenia grave y lesiones de la médula espinal). Cualquier medicamento que inhibe el funcionamiento del músculo esquelético **potencia** a los bloqueadores neuromusculares. Los antibióticos, antiarrítmicos y algunos anestésicos generales inhiben directamente el funcionamiento neuromuscular y con ello relajan al músculo esquelético. El bloqueo neuromuscular inducido por succinilcolina es potenciado por fármacos que fomentan la pérdida de potasio, como los diuréticos y los digitálicos. Por lo contrario, los medicamentos que estimulan a los receptores NII o inhiben la acetilcolinesterasa antagonizan a los bloqueadores no despolarizantes. Las interacciones farmacológicas que se relacionan con los relajantes del músculo esquelético pueden potenciar o eliminar la acción farmacológica de los relajantes musculares. Los medicamentos que reducen el efecto de los bloqueadores neuromusculares incluyen a los corticosteroides, la carbamacepina, los insecticidas, los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la teofilina. Entre los que aumentan el efecto de los relajantes musculares se encuentran el alcohol, los antiarrítmicos (lidocaína, procainamida, quinidina), los antibióticos (clindamicina, kanamicina, lincomicina, neomicina, piperacilina, estreptomicina, tetraciclinas), los anestésicos generales, los analgésicos narcóticos, los tranquilizantes y los sedantes. La succinilcolina es potenciada por los digitálicos y los diuréticos, debido a que éstos inducen un cambio en los iones de potasio que incrementa la acción de la succinilcolina. La única contraindicación es en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de estos medicamentos.

Los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes y despolarizantes se preparan como soluciones para administración parenteral. La mezcla de algunas de estas soluciones puede dar por resultado **incompatibilidad** farmacológica y debe evitarse. Esta incompatibilidad en ocasiones produce decoloración de la solución, precipitación del medicamento o, más importante aún, alteración de la potencia del fármaco. Se ha informado que la succinilcolina es inestable cuando se mezcla en una solución alcalina (pH > 7.0). La adición a soluciones de barbitúricos debe evitarse, porque su combinación origina la hidrolización (descomposición) de la succinilcolina.

Indicaciones clínicas

Los bloqueadores neuromusculares periféricos se utilizan principalmente durante procedimientos quirúrgicos para relajar el músculo esquelético abdominal. También se administran durante la terapia de choque electroconvulsivo y para reducir los espasmos musculares que se producen durante el tétanos. Debido a su breve acción, la succinilcolina puede usarse como auxiliar en las intubaciones en procedimientos quirúrgicos y diagnósticos (endoscopia).

El curare se utiliza como prueba diagnóstica de miastenia grave. Los pacientes miasténicos tienen deterioro del funcionamiento neuromuscular y son cinco veces más sensibles al bloqueo neuromuscular inducido por medicamentos. La administración de curare al paciente con miastenia produce pérdida rápida del tono muscular.

Relajantes del músculo esquelético de acción directa

El dantroleno se considera un relajante periférico del músculo esquelético, de acción directa, porque inhibe a las fibras del músculo esquelético (figura 9:1, sitio 3).

Mecanismo de acción

El dantroleno evita la contracción de la actina y la miosina al interferir con las vías bioquímicas. El proceso contráctil del músculo esquelético no puede responder a la estimulación, pero la conducción de impulsos a través de la médula espinal, y la transmisión por la articulación neuromuscular, no se ven afectadas.

Indicaciones clínicas

El dantroleno se administra en el tratamiento de hipertermia maligna y de enfermedades espásticas. Los espasmos musculares que se relacionan con esclerosis múltiple, parálisis cerebral y lesiones de la médula espinal pueden reducir la capacidad de funcionamiento del paciente. El dantroleno por vía oral ayuda a estas personas a hacer uso de su función motora residual. Para la prevención y el tratamiento de la hipertermia maligna, el dantroleno por vía intravenosa interfiere con la liberación de calcio en los músculos sensibilizados, invirtiendo la crisis bioquímica.

Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes incluyen mareo, vómito, fatiga y debilidad. El dantroleno tiene el potencial de producir hepatotoxicidad. En virtud de que ha habido muertes por hepatotoxicidad, es importante vigilar regularmente las enzimas en suero indicativas de cambios en el funcionamiento del hígado, la transaminasa glutámica oxalacética del suero (*serum glutamic oxaloacetic transaminase*, SGOT) y la transaminasa glutámica pirúvica del suero (*serum glutamic pyruvic transaminase*, SGPT) durante el tratamiento con dantroleno. Las contraindicaciones para el uso de este medicamento incluyen hepatitis y cirrosis, así como otras enfermedades hepáticas activas. La seguridad a largo plazo del dantroleno se encuentra en evaluación mediante su uso continuo. Cualquier medicamento que reduce la fuerza muscular o deprime el sistema nervioso central puede potenciar la debilidad muscular producida por el dantroleno. Los fármacos que aumentan el efecto del dantroleno en el músculo esquelético incluyen alcohol, antiarrítmicos (lidocaína, procainamida, quinidina), antibióticos (clindamicina, kanamicina, lincomicina, neomicina, piperacilina, estreptomicina, tetracicilinas), anestésicos generales, analgésicos narcóticos, tranquilizantes y sedantes.

Relajantes del músculo esquelético de acción central

La contracción espástica de los músculos esqueléticos puede suscitarse en respuesta a exceso de esfuerzo, traumatismo o tensión nerviosa. Los músculos que experimentan espasmo por lo general se limitan al área de traumatismo (cuello, espalda o pantorrilla). Los reflejos en la médula espinal estimulan repetidamente a las neuronas motoras, de modo que las fibras musculares se contraen de manera intermitente, lo cual perpetúa el ciclo de irritación o inflamación en las regiones musculares localizadas.

Mecanismo de acción

Los medicamentos que relajan el músculo esquelético mediante un mecanismo central deprimen la conducción del impulso reflejo en la médula espinal. Este cambio en la conducción reduce el número de impulsos disponibles para que se contraiga el músculo. Los relajantes de acción central no alteran el funcionamiento de los receptores NII ni de las fibras del músculo esquelético. Algunos de ellos interfieren con regiones selectas del cerebro para interrumpir la espasticidad. Aunque ciertos medicamentos que se mencionan en el cuadro 9:2 alivian la espasticidad muscular, el clordiazepóxido y el diazepam son los tranquilizantes que se utilizan principalmente. Estos fármacos se describen en el capítulo 11.

Muchas personas usan los relajantes musculares en tratamiento de consulta externa para tirones musculares y exceso de esfuerzo durante actividades recreativas. Sin embargo, dos medicamentos relativamente nuevos, el baclofeno y la tizanidina, reducen los espasmos que interfieren con actividades diarias en pacientes con esclerosis múltiple. El baclofeno se relaciona químicamente con una sustancia que se presenta de manera natural en el cerebro (el ácido gamma-aminobutírico [*gamma-aminobutyric acid*, GABA]). Al igual que otros relajantes musculares, el baclofeno inhibe los reflejos a nivel medular, y se usa sobre todo para aliviar los síntomas de espasticidad (espasmos flexores, clono, rigidez muscular) en pacientes con esclerosis múltiple, pero también es útil en casos de lesión a la médula espinal con espasticidad grave. Aunque tiene un mecanismo de acción diferente, la tizanidina reduce la espasticidad al interactuar con los receptores adrenérgicos alfa-2 en el sistema nervioso central. Ninguno de estos medicamentos revierte la patología de la esclerosis múltiple, ya que son fármacos adjuntos que mejoran la calidad de vida de muchos pacientes con alteraciones musculares espásticas.

Vía de administración y efectos adversos

Los relajantes de acción central se administran por vía oral o parenteral. En cierto grado, estos medicamentos son metabolizados en el hígado y eliminados en la orina. Los efectos adversos que con mayor frecuencia se han informado incluyen: vista borrosa, mareo, letargo y disminución de la agudeza mental. Su intensidad puede requerir que el paciente evite conducir u operar equipo mecánico. En dosis elevadas, el tono del músculo esquelético

CUADRO 9:2 Relajantes musculares de acción central

MEDICAMENTO	DOSIS DE ADULTOS
baclofeno	10-80 mg, PO
carisoprodol	350 mg, PO, tid, qid
clordiazepóxido*	2-10 mg, PO, tid, qid
	2-20 mg IM,* *IV en ancianos 2-2.5 mg, qid, bid
clorzoxazona	250-750 mg, PO, tid
ciclobenzaprina	10 mg, PO, tid
diazepam*	2-10 mg, PO, tid
	5-10 mg, IM**
metaxalona	800 mg, PO, tid, qid
metocarbamol	1.0-1.5 g, PO, qid
citrato de orfenadrina	100 mg, PO, bid
	60 mg, IV, IM (cada 12 horas, según se requiera)**
tizanidina	4-12 mg, PO, cada 6-8 horas

*Estos medicamentos se usan principalmente como antiansiolíticos, más que como relajantes del músculo esquelético.
**Deben cambiarse a tabletas tan pronto se alivien los síntomas.

disminuye, dando por resultado ataxia e hipotensión. La tizanidina tiene el potencial de bajar la presión arterial, debido a su acción en los receptores simpáticos alfa-2, lo cual puede originar hipotensión ortostática en casos de esclerosis múltiple. El uso prolongado de diazepam y clordiazepóxido produce dependencia. Por ello, la interrupción del tratamiento en pacientes que han recibido estos medicamentos durante mucho tiempo (crónicamente) debe ser gradual, para evitar precipitar síntomas de abstinencia. Por lo general, la dosis se reduce durante el transcurso de cuatro a ocho semanas. Cuando se aminora la dosis de baclofeno durante la terapia crónica es necesario tener precauciones especiales. Si se presenta una reacción adversa que requiera terminar el tratamiento con baclofeno, la dosis debe reducirse en forma gradual. Aunque no se relaciona con dependencia, se han informado alucinaciones o convulsiones, o ambas, cuando el medicamento se discontinuó abruptamente. Si se desarrolla una reacción de hipersensibilidad, deben suspenderse bajo supervisión médica todos los relajantes musculares.

La sobredosis de relajantes musculares de acción central produce síntomas de confusión, somnolencia y depresión de las funciones vitales, como la frecuencia respiratoria, la frecuencia cardiaca y el pulso. El estado de coma puede anteceder a la muerte si el paciente no recibe evaluación y tratamiento adecuados a tiempo. No hay un antídoto específico para la sobredosis relacionada con estos relajantes musculares. Debe vigilarse al paciente para revisar la actividad respiratoria y la cardiovascular, manteniendo las vías respiratorias despejadas con apoyo de respirador. En caso de hipotensión, es importante tener a mano infusión IV para terapia líquida parenteral. El antagonista específico de la benzodiacepina, el flumazenil, puede ser útil en el tratamiento de sobredosis de midazolam. Sin embargo, este antagonista no invierte la depresión relacionada con otros relajantes musculares de acción central.

Interacciones farmacológicas

Los medicamentos que deprimen el sistema nervioso central (alcohol, sedantes y tranquilizantes) o que deterioran el funcionamiento neuromuscular potencian las acciones y efectos adversos de todos los relajantes del músculo esquelético.



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Cuando en cirugía se utilizan relajantes de músculo esquelético, el potencial de efectos adversos puede eliminarse al mínimo mediante la observación estrecha durante la recuperación. Después de los procedimientos diagnósticos o intubaciones en consulta externa, o de terapia crónica para estados de músculos espásticos, hay mayor probabilidad de que los pacientes experimenten efectos adversos que los pondrían en riesgo de lesión. Por este motivo deben recibir instrucciones claras acerca de qué efectos adversos deben notificarse al médico. Los relajantes de músculo esquelético de acción central pueden causar somnolencia persistente que interfiere con la agudeza y la concentración mentales. En caso de estados de espasticidad crónica, por lo general este efecto es tolerable, de modo que el horario de tratamiento no necesita interrumpirse. Cabe señalar que el ajuste de dosis no siempre mitiga el efecto somnoliento. Por consiguiente, con terapia a corto plazo de distensión muscular, tal vez sea necesario incorporar otras soluciones para evitar las dificultades relacionadas con la somnolencia.

Instrucciones al paciente

Se debe preguntar al paciente si realiza tareas que requieren equipo o maquinaria especial (máquinas de coser, vehículos motorizados) o coordinación, enfoque o destreza física (taladradora, herramientas motorizadas, herramientas de ensamble). Se necesita precaución adicional, incluyendo identificar a un colega de trabajo, personal médico que se encuentre presente, o un familiar que conozca el horario de medicamentos del paciente. De ser necesario, se utilizará transporte alternativo hasta que se complete el tratamiento, para que el paciente no conduzca automóvil.

Deben evitarse el alcohol y los depresivos del sistema nervioso central, lo cual incluye medicamentos que se expenden sin receta médica que contengan alcohol como ingrediente importante, ya que potencian la falta de coordinación, la somnolencia y el mareo (hipotensión por postura).

Es importante informar de inmediato al médico o a la clínica la presencia de eritema, congestión nasal, fiebre persistente o pigmentación amarillenta de la piel o los ojos, para recibir evaluación adicional.

El dantroleno produce fotosensibilidad, de modo que debe evitarse la exposición prolongada a la luz solar.

El baclofeno origina náuseas, cefalea, insomnio y micción frecuente o dolorosa, que debe informarse al médico para evaluación ulterior.

Uso en el embarazo

La Food and Drug Administration (FDA) ha designado los medicamentos de esta clase como categoría B o C del embarazo. No se ha determinado su seguridad de uso, y se recomienda no administrar ningún medicamento durante el embarazo, a menos que se necesite claramente, y que los beneficios potenciales a la madre excedan los riesgos potenciales al feto.

Las pacientes que se embaracen, o que esperen embarazarse durante el tratamiento, deben hablar con el médico sobre los riesgos virtuales del medicamento para el feto.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Cuál es la diferencia entre bloqueadores despolarizantes y bloqueadores no despolarizadores? _____

2. Explique la diferencia entre los relajantes periféricos del músculo esquelético y los relajantes de acción central del músculo esquelético. _____

3. Utilice los siguientes términos en un párrafo breve*: fasciculación, hipertermia, vagolítico* y *vasodilatador*. _____

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Qué episodios fisiológicos anteceden a la contracción del músculo esquelético? _____

2. ¿Qué es la articulación neuromuscular (NMJ)? _____

3. ¿Cuáles son los sitios que participan en la relajación del músculo esquelético? _____

4. ¿Cuáles son los dos tipos de bloqueadores neuromusculares? ¿En qué difieren en su mecanismo de acción? _____

5. ¿Por qué se administran los bloqueadores neuromusculares por vía IV? _____

6. ¿Qué efectos adversos producen los bloqueadores neuromusculares a causa de la liberación de histamina? _____

7. Describa la principal toxicidad asociada a los bloqueadores neuromusculares y el antídoto que debe utilizarse. _____

8. ¿En qué difiere el dantroleno de los bloqueadores neuromusculares? _____

9. ¿Cuál es el mecanismo de acción de los relajantes de acción central del músculo esquelético? _____

10. ¿Cuándo se usan los relajantes de acción central del músculo esquelético? _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Como prestador de servicios de salud en una organización de conservación de la salud, usted trabaja diariamente con docenas de pacientes. Ha observado que a cada uno de los siguientes pacientes, tratados el día de hoy, se les recetó un medicamento que puede producir problemas. Identifique y explique el problema potencial con el medicamento para cada uno de los casos.

a. El paciente A llegó a la organización esta mañana con quejas de dolor muscular seguidas de una lesión dorsal. Se le recetó el relajante muscular ciclobenzaprina. El paciente A siempre bromea con las enfermeras de que bebe mucho. No cabe duda que bebe varios vasos de whisky al día. _____

_____

_____

b. El paciente B llegó a la organización la semana pasada con amigdalitis estreptocócica, para la cual se le recetó estreptomicina. Hoy se ha quejado de dolor de cuello y hombros, que atribuye a haber conducido su automóvil durante un total de 20 horas en los dos últimos días. Se le recetó metaxalona para el dolor muscular. _____

_____

_____

c. La paciente C toma lidocaína para una arritmia cardiaca. Ayer se lesionó mientras realizaba ejercicios calisténicos y pasó la noche adolorida, sin dormir. Hoy acudió al médico, quien le recetó metocarbamol para relajar sus músculos adoloridos. _____

_____

_____

2. Suponga que trabaja en una unidad de cirugía, donde coordina los medicamentos de los enfermos. Para cada uno de los siguientes pacientes, identifique un posible problema farmacológico y explique cómo puede evitarse.

a. Juana va a someterse a un tipo de cirugía ortopédica que requiere un relajante muscular para obtener los mejores resultados. Sus antecedentes médicos indican que tiene asma, pero que no obstante goza de buena salud. _____

_____

_____

b. Linda está programada para cirugía de espalda. El cirujano planea administrarle succinilcolina como relajante muscular durante el procedimiento. Hasta donde el cirujano sabe, Linda goza de excelente salud, salvo por las vértebras que requieren operarse. Sin embargo, le ha confiado a usted que ella es bulímica, lo cual, como bien sabe, puede producir desequilibrio electrolítico. _____

_____

_____

c. Susana está programada para cirugía de la rodilla. Una nota en su expediente clínico indica que recibirá succinilcolina durante la operación para relajar los músculos de la pierna. Su expediente también indica que toma un digitálico para un problema cardiaco. _____

_____

_____

Conexión en Internet

Las páginas de Internet que presentan información auxiliar sobre anestesia, hipertermia maligna y el tratamiento de esta última plantean el uso de relajantes del músculo esquelético. Este material está diseñado para ser leído por personal médico y por el público general, y por consiguiente es de fácil acceso y comprensión sencilla. Seleccione el dispositivo de búsqueda de Yahoo www.yahoo.com, y verá una lista de temas. Haga clic en *Health, Medicine and Drugs* ("Salud, medicina y medicamentos") y cuando aparezca la siguiente pantalla, elija hacer lo que propone uno de los siguientes incisos:

a. Seleccione *Medicine* para tener acceso al siguiente menú de estados y enfermedades médicas. A continuación seleccione *Malignant Hyperthermia* ("Hipertermia maligna") y habrá entrado a la página de inicio de **Malignant Hyperthermia**. Las Asociaciones de Hipertermia Maligna de Estados Unidos y de Japón mantienen las categorías de información identificadas en la página de inicio de este sitio, que incluye un registro de pacientes en Estados Unidos susceptibles a esta enfermedad, así como un boletín trimestral de noticias, *The Communicator*. Este servicio en línea proporciona la información más actualizada sobre la hipotermia maligna y su tratamiento. En la página de inicio se describen las situaciones que precipitan la espasticidad muscular, con sencillos diagramas a colores que explican la acción en la articulación neuromuscular.

b. Continúe en la página de *Malignant Hyperthermia*. Seleccione la categoría *FAQ (Frequently Asked Questions*; "Preguntas frecuentes"). En la siguiente pantalla, llegue al final del documento para revisar la lista de medicamentos que pueden utilizarse sin peligro en pacientes con hipertermia maligna.

Lecturas adicionales

Anonymous. 1995. New Drugs. Roncuronium (Zemuron): A safer, faster muscle relaxant? *American Journal of Nursing* 95 (3):56.

Biddle, C. 1996. Use and abuse of muscle relaxants. *Current Reviews for Nurse Anesthetists* 15 (16):131.

Gianino, J. 1993. Intrathecal baclofen for spinal spasticity: Implication for nursing practice. *Journal of Neuroscience in Nursing* 2:254:263.

Haslego, S. S. 2002. Malignant hyperthermia: How to spot it early. *RN* 65 (7):31.

Porter, B. 1997. Surgical nursing: A review of intrathecal baclofen in the management of spasticity. *British Journal of Nursing* 6 (5):253.

Ward, L. A. 2001. Spasticity in kids. An intrathecal option. *RN* 64 (1):39.

Waldman, H. J. 1994. Centrally acting skeletal muscle relaxants and associated drugs. *Journal of Pain and Symptom Management* 9 (7):434.

Stump, L. 2000. Rapacuronium bromide. *Journal of Perianesthetic Nursing* 15 (4):258.

capítulo

10 Anestésicos locales

Enfoque del capítulo

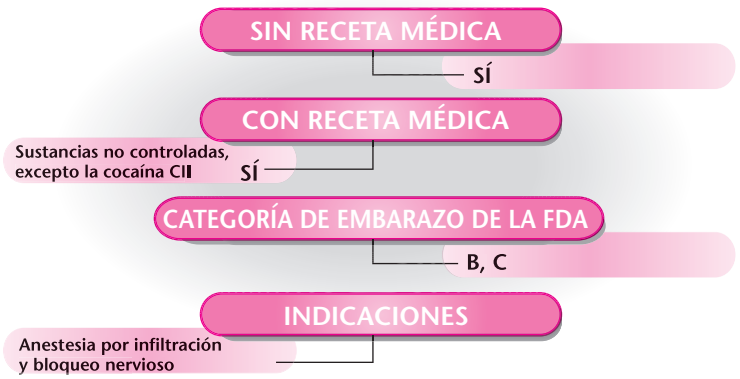
En este capítulo se describen los medicamentos que influyen en las respuestas de los pacientes al dolor, y cómo los estímulos dolorosos pueden inhibirse sin afectar la conciencia (sin deprimir los centros más elevados del cerebro).

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo, será capaz de:

- describir cómo funciona un anestésico local (mecanismo de acción)
- explicar cómo puede un anestésico local reducir el dolor sin afectar los músculos que controlan la postura
- identificar cuáles anestésicos locales deben administrarse por inyección
- describir los efectos adversos relacionados con el uso de anestésicos locales
- identificar dos anestésicos locales que son importantes en el tratamiento de la disfunción cardiaca, debido a su acción en el corazón (antiarrítmico)

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

anestesia caudal: inyección de un anestésico local en el conducto vertebral caudal o subcaudal.

anestesia epidural: inyección de un anestésico local en el espacio epidural.

anestesia intradérmica: inyección de un anestésico local bajo la piel.

anestesia intradural: inyección de anestésico local en el espacio subaracnoideo.

anestesia por infiltración: inyección de un anestésico local directamente en el tejido.

anestésico general: medicamento que suprime la respuesta al dolor, deprimiendo el sistema nervioso central (SNC) y produciendo pérdida del estado de conciencia.



anestésico local: medicamento que reduce la respuesta al dolor, al afectar la conducción nerviosa. La acción puede limitarse a una región del cuerpo, dependiendo del sitio de administración.

anestésico local amida: anestésico con duración de acción larga.

anestésico local éster: anestésico con duración de acción breve o moderada.

aplicación tópica: colocación de un medicamento en la superficie de la piel o una membrana mucosa (por ejemplo, boca, recto).

arritmia cardiaca: variación de la frecuencia (o movimiento) normal del corazón.

conducción nerviosa: transferencia de impulsos en el nervio, por el movimiento de iones de sodio y de potasio.

hipersensibilidad: respuesta exagerada, como exantema, edema o anafilaxia.

vasoconstricción: tensión o contracción de los músculos (esfínteres) en los vasos sanguíneos, lo cual reduce el flujo de sangre a través de los vasos.

vasodilatación: relajación de los músculos (esfínteres) que controlan el tono de los vasos sanguíneos, lo cual aumenta el flujo sanguíneo a través de los vasos.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos pueden usarse en diferentes formas para controlar el dolor. Los **anestésicos generales**, que se describirán en el capítulo 18, suprimen la respuesta al dolor, al deprimir al sistema nervioso central y producir pérdida del estado de conciencia. Sin embargo, en ocasiones es deseable aliviar el dolor sin alterar la agudeza o el funcionamiento mental del paciente. Para lograrlo, se utilizan analgésicos (opioides o no opioides) o anestésicos locales. La causa y la intensidad del dolor determinan cuál de estos agentes farmacológicos es el de mayor utilidad para disminuir la respuesta a los estímulos dolorosos. Los **anestésicos locales**, como su nombre lo indica, producen pérdida temporal de la sensación o sensibilidad en una región limitada del cuerpo

MECANISMO DE ACCIÓN

El uso clínico más común de los anestésicos locales es suprimir el estímulo doloroso previo a procedimientos quirúrgicos, dentales (extracción de un diente) y obstétricos (parto). Además, los anestésicos locales forman parte de muchos productos que se utilizan para quemaduras de sol, picaduras de insectos y hemorroides, que se expenden sin receta médica.

Los anestésicos locales suprimen la respuesta al dolor, porque inhiben a los nervios sensoriales que transmiten el estímulo doloroso al SNC. En particular, bloquean la conducción de fibras nerviosas al actuar directamente en las membranas nerviosas, e interactúan con éstas para inhibir el cruce de los iones de sodio a través de las membranas. Si se inhibe el movimiento de los iones de sodio, los nervios no se despolarizan y la conducción de impulsos por el nervio se bloquea (figura 10:1). Este bloqueo de **conducción nerviosa** es reversible. Esto significa que cuando el anestésico local es alejado del nervio por la circulación, su acción finaliza, y entonces puede metabolizarse.

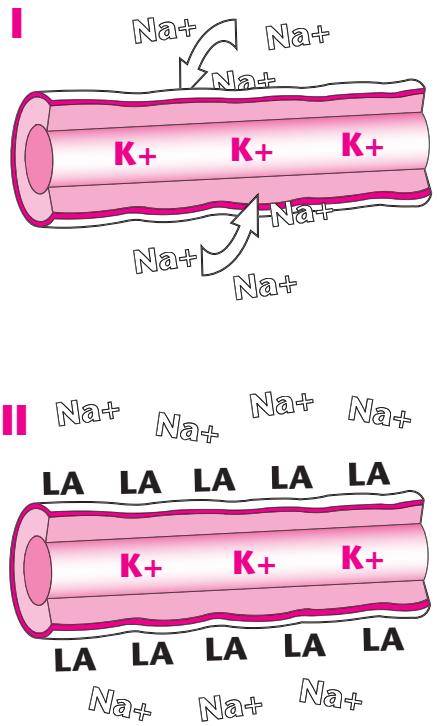
Los nervios sensoriales transmiten impulsos de dolor, tacto, calor y frío al cerebro. Los nervios sensoriales y los nervios autónomos son las primeras fibras que bloquean los anestésicos locales, porque estas fibras son hasta cierto punto de diámetro pequeño, y no están protegidas por vainas de mielina. Por consiguiente, el anestésico local puede penetrar fácilmente en las membranas e inhibir la conducción nerviosa. Por lo contrario, los nervios motores que abastecen al músculo esquelético son las últimas fibras en inhibirse, pues son fibras grandes con gruesas cubiertas de mielina. La importancia de este grado variable de depresión nerviosa, que se presenta en el cuadro 10:1, es que las fibras de dolor pueden ser bloqueadas sin alterar el funcionamiento del músculo esquelético (por ejemplo, el diafragma, la postura). Además, las fibras de dolor son las últimas en recuperarse del bloqueo con anestésico local.

FARMACOLOGÍA

Los anestésicos locales de uso más común se presentan en el cuadro 10:2, en la página 101. Estos agentes producen bloqueo nervioso adecuado al inhibir la conducción nerviosa, pero difieren en su duración de acción, sitio de metabolismo y potencia. Existen dos clases de anestésicos locales: los éster y los amida.

En términos generales, los **anestésicos locales éster** tienen duración de acción breve o

FIGURA 10:1 La acción de los anestésicos locales en la conducción nerviosa



I. Conducción nerviosa en una membrana nerviosa.
II. Los anestésicos locales (LA) inhiben la conducción nerviosa al bloquear el movimiento del sodio (Na^+).

moderada, porque son metabolizados por enzimas (colinesterasas) que se encuentran en la sangre y en la piel. Ejemplos de éstos son benzocaína, cocaína, ciclometicaína, procaína y tetracaína. Sin embargo, la tetracaína es el único derivado éster que tiene duración de acción muy larga, por ser una molécula demasiado grande para ser metabolizada rápidamente por el hígado.

Los **anestésicos locales amida** por lo general son de acción más larga, ya que deben ser metabolizados en el hígado. El grupo amida incluye a dibucaína, lidocaína, mepivacaína y procainamida.

Vías de administración

La duración de acción y la potencia de los anestésicos locales determinan la vía de administración que debe emplearse. Los anestésicos locales se administran de manera tópica o por inyección. Los anestésicos éster, sobre todo los que se encuentran en las presentaciones que se expenden sin receta médica, se aplican tópicamente a la piel o a las membranas mucosas. La **aplicación tópica** de un anestésico local también recibe el nombre de anestesia superficial. Los medicamentos tópicos se expenden como cremas, lociones, ungüentos, atomizadores, supositorios, gotas oculares y grageas. El avance más reciente en anestesia tópica incluye una combinación de anestésicos locales aplicados a la piel abierta e intacta para reducir el dolor antes de suturar. La primera combinación que estuvo disponible fue la TAC (tetracaína, adrenalina y cocaína). Sin embargo, pese a que era en extremo efectiva, ha sido desplazada por combinaciones que no contienen cocaína. La combinación LET (lidocaína, epinefrina y tetracaína)

CUADRO 10:1 Orden de depresión de fibras nerviosas por anestésicos locales

ORDEN DE DEPRESIÓN	TIPO DE FIBRAS NERVIOSAS
INICIAL ↓	A. Nervios no mielinizados de poco diámetro, posganglionares, autónomos, sensoriales → dolor; temperatura: calor, frío; prurito; escozor
INTERMEDIA ↓	B. Nervios mielinizados de diámetro intermedio, preganglionares, autónomos
ÚLTIMA	C. Nervios mielinizados de diámetro grande: motores somáticos → músculo esquelético; propriocepción. sensoriales (viscerales) → dolor agudo

CUADRO 10:2 Características de anestésicos locales de uso común

MEDICAMENTO	DURACIÓN	VÍA	PRESENTACIONES
Ésteres:			
benzocaína **	0.5-0.75 h	Tópica	crema 5%, ungüento atomizador 2-20%
cocaína***	0.25-0.75 h	Tópica	solución 1-4%
cloroprocaína	0.25-0.50 h	Inyección	solución 1-3%
procaína, por infiltración	0.25-1.0 h	Inyección	soluciones 1-2% y 10%
tetracaína	2-3 h	Inyección	soluciones 0.2, 0.3 y 1%
(crema/ungüento)**	—	Tópica	crema 1%, ungüento 5%
Amidas:			
articaína	Varía con la dosis	Inyección	solución 4%
bupivacaína	2-4 h	Inyección	solución 0.25-0.75%
dibucaína **	3-4 h	Inyección	solución 0.25%
		Tópica	crema 0.5%, ungüento 1%
etidocaína	5-10 h	Inyección	solución 1%
lidocaína	0.5-1 h	Inyección	solución 2 y 4%
lidocaína	3 h	Tópica	parche de lidocaína 5%
		Tópica	jalea 2%, ungüento 2.5 y 5%
mepivacaína	0.75-1.5 h	Inyección	soluciones 1 y 2%
ropivicaína	2-6 h	Inyección	soluciones 0.5-2%
prilocaína	0.5-1.5 h	Inyección	soluciones 1-4%
Combinaciones:			
EMLA (lidocaína, prilocaína)	0.5-2 h	Tópica	2.5% de cada anestésico en capa espesa
LET (lidocaína, epinefrina, tetracaína)	No establecida	Tópica	lidocaína 4% tetracaína 0.5% epinefrina 1:2 000
Ravocaína (propoxicaína) Novocaína (procaína) y Levofed (norepinefrina)	2-3 h	Tópica	
Septocaína (articaína y epinefrina)	Varía con la dosis	Inyección	articaína 4% epinefrina 1:100 000
TAC (tetracaína, adrenalina, cocaína)	No establecida	Tópica	tetracaína 0.5% cocaína 11.8% epinefrina 1:2 000
Otros:			
Cloruro de etilo	Minutos	Tópica*	atomizador
Fluoretilcloruro			
Aerocongelante de fluorimetano			
Prez-Pak			

* Reduce la temperatura de la superficie. ** Preparaciones que se expenden sin receta médica.
*** Medicamento restringido federalmente, lista II

ya no se expende en el comercio tal cual, y el farmacéutico debe mezclarla, en líquido o en gel. La EMLA (mezcla eutéctica de anestésicos locales) representa un importante avance en la anestesia dérmica, y consiste en la combinación de lidocaína y prilocaína con un espesador y un emulsionador, que se aplica en una capa gruesa a la piel intacta y se cubre con envoltura de plástico transparente para estimular la penetración en la piel. El avance es que esta presentación permite que se absorban tópicamente concentraciones mucho más elevadas de anestésico local que la absorción que permiten los preparados individuales de superficie. La EMLA también puede usarse para anestesiar la piel antes de inyecciones intramusculares, venopunción y en procedimientos como biopsias.

La inyección de anestésicos locales puede incluir varios sitios diferentes; por ejemplo, bajo la piel (**intradérmica**) y en los espacios alrededor de la médula espinal (**anestesia intradural, epidural** o **caudal**). Los anestésicos amida, de acción larga, se administran principalmente por inyección.

NOTA PARA EL PROFESIONAL DE CUIDADOS DE LA SALUD

Algunas veces, las soluciones de anestésicos locales contienen epinefrina para contrarrestar la vasodilatación que se presenta. El contenido del frasco debe leerse siempre antes de administrar un anestésico local. Las presentaciones que contienen epinefrina no deben usarse para bloqueo nervioso en los dedos de la mano, dedos del pie, orejas, nariz o pene. En estas regiones, la epinefrina puede producir vasoconstricción intensa, y ocasionar isquemia y gangrena. La epinefrina también se contraindica junto con anestésicos generales que aumentan la excitabilidad cardiaca (arritmógeno).

La **anestesia por infiltración** consiste en inyectar un anestésico local directamente en el tejido. El grado de anestesia se determina por la profundidad del tejido penetrado; es decir, del tejido infiltrado. En el cuadro 10:2 se presenta la duración de la acción posterior a la anestesia por filtración para diferentes anestésicos locales inyectables. Cuando se administran combinados con epinefrina (por lo general en una dilución de 1:200 000), se duplica la duración de la anestesia. Prilocaína, mepicavaína, dibucaína y bupivacaína, que se administra con epinefrina, por ejemplo, pueden prolongar su duración de acción hasta por seis horas. La adición de epinefrina demora el transporte del anestésico local del sitio de inyección.

Efectos adversos

Los anestésicos locales se administran para producir una respuesta farmacológica en una región bien definida del cuerpo. Sin embargo, en ocasiones el anestésico local es absorbido en la sangre a partir del sitio de administración, y al pasar por la circulación, en el camino afecta a tejidos y órganos. Los efectos secundarios por absorción sistémica de un anestésico local más frecuentes y graves afectan a los vasos sanguíneos, el corazón y el cerebro.

Efectos vasculares

La cocaína fue el primer anestésico local que se descubrió. Aunque su actividad anestésica local es potente, no puede inyectarse porque produce **vasoconstricción** intensa. La cocaína interfiere con el sistema nervioso simpático y con los vasos sanguíneos. En la actualidad se usa en forma tópica en procedimientos quirúrgicos en los ojos y la mucosa nasal, ya que su acción vasoconstrictora disminuye la hemorragia operatoria y mejora la visibilidad quirúrgica. En el capítulo 15, Psicomiméticos de abuso, se presenta información adicional sobre la cocaína.

Todos los demás anestésicos locales que se usan en la actualidad causan **vasodilatación**. La procaína, en particular, dilata los vasos sanguíneos notablemente, lo cual en ocasiones da por resultado hipotensión. Con excepción de la cocaína, los niveles tóxicos de los anestésicos locales relajan el músculo liso y producen hipotensión importante. Estos efectos pueden originar colapso cardiovascular.

Efectos cardiacos

Los anestésicos locales deprimen el funcionamiento del sistema de conducción cardiaca y el miocardio. Suelen producir una respuesta cronotrópica negativa (bradicardia) y una respuesta ionotrópica negativa en el corazón. En dosis tóxicas, los anestésicos locales ocasionan **arritmias cardiacas**. Cabe señalar que en dosis terapéuticas (subtóxicas), dos de los anestésicos locales pueden administrarse por vía intravenosa para corregir algunas arritmias cardiacas. La lidocaína y la procainamida son fármacos únicos, porque en dosis muy bajas protegen el funcionamiento cardiaco, en tanto que en dosis tóxicas inhiben el funcionamiento cardiaco normal. En el capítulo 23 se describe con mayor detalle el papel de la lidocaína y la procainamida en el tratamiento de las arritmias cardiacas.

Efectos en el sistema nervioso central

Todos los anestésicos locales afectan el sistema nervioso central. En dosis grandes o tóxicas traspasan la barrera hematoencefálica y estimulan de inicio la corteza cerebral. Los síntomas de estimulación cortical son nerviosismo, excitación, temblores y convulsiones. En términos generales, cuanto más potente es el anestésico, más fácilmente se producen convulsiones. Conforme aumenta la concentración del anestésico local en el cerebro, se deprimen todas las áreas del SNC. Por último, a niveles tóxicos, los anestésicos locales producen coma y la muerte debido a la depresión total del sistema nervioso central.

El tratamiento para sobredosis de anestésico local, en caso de excitación del sistema nervioso central, consta de barbitúricos y diazepam. Una vez que se ha deprimido por completo el SNC, el único tratamiento disponible es el restablecimiento de apoyo de la respiración y la presión arterial. La respiración artificial es en particular el aspecto esencial del tratamiento en la fase tardía de intoxicación anestésica.

Aplicaciones clínicas

La aplicación tópica de anestésicos locales alivia el dolor y el prurito que se relaciona con quemaduras de sol, abrasiones de la piel, picaduras de insectos y otras reacciones alérgicas, así como erupción por varicela. Los supositorios rectales alivian el dolor que producen las hemorroides. La introducción de un parche que contiene anestésico local se usa en procedimientos dentales para reducir el dolor relacionado con la inyección del anestésico, y para aliviar el malestar doloroso consecutivo de neuralgia por *Herpes zoster*. El parche con contenido de 5% de lidocaína es el primer medicamento aprobado por la FDA que se indica para aliviar el dolor de la neuralgia posherpética. La inyección de anestésicos locales, sobre todo de amidas de acción larga, se usa para procedimientos quirúrgicos, con suturas y procedimientos obstétricos (anestesia epidural, caudal e intradural), en los que los pacientes permanecen conscientes. La odontología es una de las aplicaciones clínicas más frecuentes de anestésicos locales.

Precauciones y contraindicaciones

Los anestésicos locales liberan histamina a partir de los mastocitos localizados en el sitio de inyección, lo cual produce exantema y el característico prurito local de la respuesta histamínica de Lewis (véase capítulo 31). En algunos casos, el paciente puede ser hipersensible a los anestésicos locales, y de presentarse exantema o edema, el medicamento debe interrumpirse de inmediato. El uso frecuente de anestésicos locales éster en ocasiones origina **hipersensibilidad**. Por este motivo, las presentaciones tópicas (cremas, ungüentos y aerosoles) nunca deben usarse de manera continua durante mucho tiempo. Si se presenta hipersensibilidad y se necesita un anestésico local, los derivados de la amida por lo general pueden servir como sustitutos sin temor de incrementar la respuesta alérgica.

Las aplicaciones tópicas de anestésico local para quemaduras solares, abrasiones de la piel y heridas de la córnea pueden producir niveles sistémicos del fármaco y respuestas tóxicas. Cuando la piel está dañada o abierta, los anestésicos locales pueden llegar con facilidad a los vasos sanguíneos, y cuando el dolor es intenso, los pacientes suelen aplicar el anestésico local varias veces al día. No es raro entonces observar casos de hipotensión, temblores y convulsiones debido a sobredosis de un anestésico local.

Consideraciones especiales

Cuando se administra un anestésico local por vía parenteral es necesario vigilar los signos vitales cardiovasculares y respiratorios después de cada inyección. Entre los signos iniciales de toxicidad del sistema nervioso central se encuentran inquietud, mareo, vista borrosa y habla farfullada. El anestésico siempre debe inyectarse lentamente para evitar reacciones generalizadas. Los pacientes debilitados, igual que los ancianos y niños, quizá requieran dosis menores, porque suelen ser más susceptibles a las acciones de los anestésicos locales. Las soluciones de anestésico local que contienen un vasoconstrictor deben usarse con precaución extrema en personas con antecedentes médicos de hipertensión, insuficiencia vascular cerebral, bloqueo cardiaco, tirotoxicosis o diabetes. (Es importante revisar los efectos de los simpaticomiméticos en los sistemas cardiovascular y metabólico.)

La sobredosis de anestésicos tópicos ocasiona la misma respuesta de peligro de muerte que la administración parenteral de medicamentos. Si se presentan convulsiones, se trata de una urgencia aguda. No existe un antídoto específico, y el tratamiento de apoyo incluye mantener las vías respiratorias despejadas y ayudar a la respiración con oxígeno. Si las convulsiones persisten, se administra por vía parenteral un barbitúrico o benzodiacepina de acción ultracorta. Los líquidos intravenosos y los vasopresores se usan cuando se compromete la circulación y la irrigación a los órganos.

Interacciones farmacológicas

Los anestésicos locales no son objeto de muchas interacciones farmacológicas. Sin embargo, pueden incrementar la hipotensión que se presenta con los antihipertensivos y los relajantes musculares. Los medicamentos que relajan directamente el músculo esquelético se potencian por el uso de anestésicos

locales introducidos en el conducto vertebral. En ocasiones, aun cuando se utilicen para aliviar una reacción alérgica, los anestésicos locales incrementan la liberación de histamina y esta liberación no hace más que empeorar el estado clínico.

Se ha mostrado que la procaína inhibe la acción de los antibióticos sulfonamida. La procaína se metaboliza a ácido *p*-aminobenzoico, el cual compite con la sulfonamida por el sitio bacterial de acción.

Las personas con reacción de hipersensibilidad a un anestésico local éster tienen mayores probabilidades de aquejar una reacción similar al exponerse a otros anestésicos locales éster. En términos generales, es aconsejable utilizar un anestésico local amida como alternativa. Rara vez se ha informado sensibilidad cruzada con lidocaína.

Los sedantes pueden interactuar con los anestésicos locales intradurales para potenciar la depresión del sistema nervioso central.

Los anestésicos de combinación que contienen epinefrina aumentan la respuesta simpática y la hipertensión sostenida cuando el paciente toma antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO).



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Si se asume que durante el procedimiento el paciente se encuentra bajo vigilancia estrecha, los efectos adversos se reducirán al mínimo cuando se usen anestésicos locales en el quirófano y la sala de urgencias. El uso de anestésicos en procedimientos dentales, así como los productos disponibles para automedicación, exponen a la población general a mayor riesgo de efectos adversos. Debe instruirse a los pacientes que la acción anestésica local previsible pudiera causar problemas, sobre todo pérdida de percepción sensorial y de funcionamiento motor.

Instrucciones para el paciente

Es necesario advertir al paciente que la pérdida de percepción sensorial y de funcionamiento motor puede persistir durante algún tiempo. Esto significa que la región anestesiada no puede responder a estímulos calientes o fríos, o al rascado profundo. Debe evitarse exponer la piel o las membranas mucosas (encías) a alimentos en temperatura extrema durante por lo menos una hora, o hasta que se haya recuperado la sensación total de dolor.

Después de la aplicación tópica para aliviar la garganta irritada, el paciente no debe comer durante una hora. Debido a que la sensación está alterada, siempre existe el peligro de que el paciente aspire partículas de alimento.

Es muy probable que la anestesia dental deje al paciente con entumecimiento de la lengua, labio o mucosa bucal (o todas éstas), hasta durante una hora después del procedimiento. Debe advertírsele del posible efecto molesto de morderse accidentalmente los labios o carrillos durante este intervalo. En virtud de que se altera la percepción de presión, el paciente puede morderse inconscientemente con intensidad extrema y sentir un dolor terrible y llagas una vez que la anestesia se ha eliminado. Se aconseja que no coma ni mastique goma de mascar mientras el tejido se encuentre todavía anestesiado, debido a la posibilidad de broncoaspiración.

Notificar al médico

Los pacientes utilizan de manera rutinaria productos que se expenden sin receta médica, que contienen anestésicos locales para varios estados, desde garganta irritada hasta prurito vaginal o rectal, o ambos. Aunque el paciente tenga diez preparaciones para las diferentes partes del cuerpo, es probable que todas contengan un anestésico local. Más aún, éstos son el tipo de productos que utilizan los pacientes más sensibles, como los ancianos y los niños. Debe recordarse al paciente que cada vez que se pierda la integridad de la piel o de las membranas mucosas, como en caso de quemadura solar, rasguños menores o mucosa irritada, el anestésico local se absorberá mejor. Es importante informar al médico si hay confusión mental y cambios en el pulso o la respiración, para recibir evaluación adicional.

Un porcentaje reducido de personas son alérgicas (hipersensibles) a los metabolitos de ácido paraaminobenzoico de la procaína y la tetracaína. La presencia de inflamación local, edema, prurito, dificultad para respirar y broncospasmo pueden indicar hipersensibilidad al anestésico. Si surgen estos síntomas cuando se usa un anestésico local, el paciente debe notificarlo de inmediato al médico, e interrumpir el medicamento.

Uso en el embarazo

Los medicamentos de esta clase han recibido las categorías B y C de embarazo de la Food and Drug Administration (FDA). No se ha determinado la seguridad del uso de los anestésicos locales en el embarazo en investigaciones realizadas en humanos. Sin embargo, la exposición a corto plazo a estos medicamentos durante el trabajo de parto y el alumbramiento limita el riesgo potencial al paciente y al neonato. Los efectos adversos observados en el recién nacido, principalmente depresión del sistema nervioso central y del tono vascular, se revierten rápido una vez que finaliza la exposición. El grado de depresión se relaciona con el tipo y la cantidad de anestésico administrado a la madre.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Cuál es la diferencia entre los anestésicos locales y los generales? _____

_____

2. Explique la diferencia entre vasodilatación y vasoconstricción. _____

_____

Relacione la definición en la columna izquierda con el término adecuado de la columna derecha.

___ **3.** Respuesta exagerada (como exantema o edema) a un anestésico local.

___ **4.** Colocación de un medicamento en la superficie de la piel o en una membrana mucosa.

___ **5.** Inyección de un anestésico local en el espacio subaracnoideo.

___ **6.** Inyección de un anestésico local en el espacio extradural.

___ **7.** Inyección de un anestésico local en el canal caudal o subcaudal.

___ **8.** Inyección de un anestésico local directamente en el tejido.

___ **9.** Inyección de un anestésico local bajo la piel.

a. anestesia caudal
b. anestesia epidural
c. hipersensibilidad
d. anestesia por infiltración
e. anestesia intradérmica
f. anestesia intradural
g. aplicación tópica

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Explique cómo los anestésicos locales bloquean la respuesta al dolor. _____

_____

_____

2. ¿Qué nervios son los primeros en ser afectados cuando se aplica un anestésico local? ¿Cuál es el orden de depresión? _____

_____

_____

3. ¿Cuáles son las dos clases de anestésicos locales? ¿En qué difieren entre sí? _____

_____

_____

4. ¿Qué sistemas del cuerpo se ven afectados principalmente por la absorción generalizada de anestésicos locales? _____

_____

_____

5. ¿Cuáles son los efectos adversos de los anestésicos locales en el corazón? _____

_____

_____

6. ¿Cuáles son los efectos adversos de los anestésicos locales en el sistema nervioso central? _____

_____

_____

7. Compare los efectos de la cocaína y la procaína en la presión arterial. _____

_____

8. ¿Por qué se añade epinefrina a algunos preparados de anestésicos locales? _____

_____

9. ¿Qué precauciones se relacionan con el uso de anestésicos locales y vasoconstrictores? _____

10. ¿Qué fármacos pueden interactuar con los anestésicos locales y producir efectos indeseables? _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. La Sra. Brown fue trasladada en ambulancia a la sala de urgencias después que su esposo la encontró en el piso de la cocina, con convulsiones. No tiene antecedentes de convulsiones y por la mañana parecía estar bien de salud. Usted advierte que la paciente presenta abrasiones en su antebrazo derecho, que su esposo dice se ocasionó el día anterior cuando cayó en el pavimento al andar en bicicleta. Añade que desde la caída su esposa se ha estado automedicando con un ungüento que no requiere receta médica. ¿Qué piensa que ocasionó las convulsiones de la paciente? _____

Utilice el *PDR*® o el *F&C* para responder las siguientes preguntas.

2. La lidocaína se expende en una presentación de solución viscosa tópica. Mencione la potencia, el efecto pico y el tiempo de duración, así como las indicaciones. _____

3. La bupivacaína se expende en las siguientes potencias: 0.25, 0.5 y 0.75%. Este anestésico suele utilizarse para anestesia epidural lumbar obstétrica, pero una de las potencias se contraindica para este procedimiento. ¿Cuál es y por qué? _____

Utilice el *F&C* para responder la siguiente pregunta.

4. Está revisando las recetas médicas para las operaciones de eliminación de cataratas programadas para mañana. El anestésico que utilizará es proparacaína. ¿Qué dosis esperaría encontrar? _____

Conexión en Internet

Las páginas de Internet que presentan información sobre anestésicos locales incluyen sitios dirigidos a padres de familia y prestadores de cuidados de la salud, para explicar el uso de anestesia local en procedimientos dentales. Estos sitios también proporcionan enlaces a información adicional, como diferencias de género en la percepción del dolor, y opciones para anestesia. Como el material se prepara para el público general, es de fácil lectura.

Entre a www.parentsplace.com, y en el espacio de búsqueda escriba *"local anesthetics or pain management"* ("anestésicos locales o control de dolor"). La lista de temas con hipervínculos incluirá el uso de anestésicos locales en reacciones alérgicas, procedimientos dentales y el uso de anestésicos locales durante el embarazo. La información de esta página es proporcionada por un odontólogo y un practicante clínico.

La FDA y los National Institutes of Health (Institutos Nacionales de Salud) proporcionan información actualizada a través de enlaces para médicos y consumidores, como la www.healthfinder.org. En este sitio se mencionan diferentes formulaciones de lidocaína y de otros anestésicos locales. Seleccione *Health Library* ("Biblioteca de salud"), y a continuación haga clic en información sobre medicamentos que se expenden con receta médica (*prescription drugs*) e introduzca el nombre del medicamento en el espacio para búsquedas.

Lecturas adicionales

Edlick, R. F. 1994. Repair of lacerations: Sedation & anesthesia. *Hospital Medicine* 30 (10):39.

Gottschalk, A. 2001. New concepts in acute pain therapy: Preemptive analgesia. *American Family Physician* 63 (10):1979.

Hersch, E. V. 1996. Analgesic efficacy and safety of an intraoral lidocaine patch. *Journal of American Dental Association* 127 (11):1626.

Hussey, V. P. 1997. Perioperative pharmacology: Effectiveness of lidocaine HCl on venipuncture sites. *Association of Operating Room Nurses Journal* 66 (3):472.

Johansson, A. 1996. Nerve blocks with local anesthetics and corticosteroids in chronic pain: A clinical follow-up study. *Journal of Pain and Symptom Management* 11 (3):181–187.

Kundu, S. 2002. Principles of office anesthesia: Part I. Infiltrative anesthesia. *American Family Physician* 66 (1):91.

Kundu, S. 2002. Principles of office anesthesia: Part II. Topical anesthesia. *American Family Physician* 66 (1):99.

Yaster, M. 1994. Local anesthetics in the management of acute pain in infants and children. *Journal of Pediatrics,* Vol. 124, 165.

parte

3

Farmacología del sistema nervioso central

Capítulo 11

Introducción al sistema nervioso central

Partes del cerebro
Componentes funcionales

Capítulo 12

Hipnóticos sedantes y alcohol

Ciclo del sueño
Sedantes barbitúricos e hipnóticos
Benzodiacepinas
Diversos no barbitúricos
Alcohol

Capítulo 13

Antipsicóticos y ansiolíticos

Tipos de enfermedad mental
Antipsicóticos
Ansiolíticos

Capítulo 14

Antidepresivos, estimulantes psicomotores y litio

Tipos de depresión
Medicamentos que se utilizan para tratar la depresión

Capítulo 15

Psicomiméticos de abuso

Alucinógenos del tipo del LSD
Estimulantes psicomotores
Diversos fármacos psicomiméticos

Capítulo 16

Antiepilépticos

Tipos de epilepsia
Medicamentos que se usan para controlar la epilepsia
Medicamentos que se usan para el tratamiento de convulsiones de ausencia
Tratamiento del estado epiléptico
Uso de antiepilépticos durante el embarazo
Interacciones de los antiepilépticos

Capítulo 17

Antiparkinsonianos

Neurotransmisores que afectan a los ganglios basales
Farmacoterapia

Capítulo 18

Anestésicos generales

Anestesia general
Uso de anestésicos generales

Capítulo 19

Analgésicos (narcóticos) opioides

Dolor
Analgésicos opioides
Sitio y mecanismo de acción
Efectos farmacológicos
Absorción y metabolismo
Efectos adversos
Intoxicación aguda con opiáceos
Antagonistas de los opioides
Consideraciones especiales
Interacciones farmacológicas

Capítulo 20

Analgésicos no opioides, antiinflamatorios y medicamentos antigota

Inflamación
Analgésicos no opioides
Salicilatos
Paracetamol (acetaminofén)
Medicamentos útiles para el tratamiento de la gota
Interacciones farmacológicas

capítulo

11

Introducción al sistema nervioso central

Términos clave

bulbo raquídeo: parte del cerebro que controla las funciones cardiaca, vasomotora y respiratoria.

cerebelo: parte del cerebro que coordina los movimientos y la postura del cuerpo y que ayuda a mantener el equilibrio corporal.

corteza cerebral: parte del cerebro que controla las actividades voluntarias del cuerpo.

electroencefalograma (EEG): registro de la actividad eléctrica de la corteza.

encéfalo: parte más superior del cerebro que controla las actividades intelectuales preeminentes.

formación reticular: red de fibras nerviosas que viajan a través del tallo encefálico y el cerebro, y que regulan el nivel de vigilia.

ganglios basales: sistema extrapiramidal; parte del cerebro que regula la actividad motora.

hipotálamo: parte del cerebro que controla muchas de las funciones del cuerpo.

médula cerebral: parte del cerebro que conduce impulsos nerviosos de diferentes regiones del mismo y hacia ellas.

protuberancia: parte del cerebro que sirve de estación de relevo a las fibras nerviosas que se transmiten a otras regiones del cerebro.

sistema límbico: vía neural que conecta a las diferentes regiones del cerebro que participan en la regulación de la conducta y la emoción.

tálamo: parte del cerebro que regula los impulsos sensoriales que se transmiten a la corteza.

Enfoque del capítulo

En este capítulo se describen las principales características estructurales y funcionales del cerebro. También se describe cómo sus diferentes partes regulan funciones específicas del cuerpo.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo, será capaz de:

- describir las tres partes principales del cerebro
- enunciar las partes principales del tallo encefálico y describir las funciones que se asocian a cada una de ellas
- describir la formación reticular y el sistema límbico, y referir la importancia de cada uno



INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso central (SNC) está compuesto del cerebro y la médula espinal. Sus principales funciones son coordinar y controlar la actividad de otros sistemas del cuerpo. El SNC dispone de diversas vías que interconectan distintas regiones del cerebro que desempeñan la misma función. En estas vías, las neuronas están vinculadas entre sí por sinapsis. Estas neuronas liberan neurotransmisores, que regulan la transmisión a través de las sinapsis. De esta forma, los impulsos nerviosos son conducidos a diferentes regiones del cerebro para influir en los niveles de actividad.

En el cerebro se ha identificado un número considerable de neurotransmisores, incluidos la acetilcolina (*acetylcholine*, ACH), la norepinefrina (NE), la dopamina y la serotonina. Algunas enfermedades mentales y estados patológicos se relacionan con cambios anormales en la cantidad o actividad de un neurotransmisor específico. Muchos de los medicamentos que actúan en el SNC afectan las concentraciones y la actividad de los neurotransmisores. En tanto que gran parte de los distintos neurotransmisores se encuentran en el cerebro, el funcionamiento y las actividades de cada uno son similares a las funciones de las neuronas y las terminaciones nerviosas (adrenérgicas, colinérgicas) que se describieron antes en el sistema nervioso autónomo.

En términos generales, la neurona libera un tipo específico de neurotransmisor que atraviesa la sinapsis y se une a su receptor, localizado en las dendritas de la siguiente neurona adyacente. Los neurotransmisores pueden ser excitatorios o inhibidores. La estimulación de receptores excitatorios genera potenciales de acción que fluyen por el axón del nervio para estimular la liberación del neurotransmisor de las terminaciones nerviosas de esa neurona…, y así sucesivamente. Los neurotransmisores actúan sobre la siguiente neurona adyacente que inhibe la generación de potenciales de acción. De esta forma, los neurotransmisores funcionan para generar impulsos nerviosos que transmiten información entre los diferentes centros del cerebro, o funcionan para inhibir el flujo de potenciales de acción, que reducen la actividad neural. Los neurotransmisores liberados se inactivan por el metabolismo o la recaptación en sus respectivas terminaciones nerviosas. En la figura 11:1 se ilustran las conexiones sinápticas de una neurona típica del cerebro.

Por lo general, las neuronas que tienen las mismas funciones se agrupan en el SNC. Los cuerpos celulares de estas neuronas forman centros de control para las diversas funciones corporales. Por consiguiente, el SNC se divide anatómicamente en partes diferentes. Para comprender la manera en que los medicamentos afectan el sistema nervioso central, se revisarán sus estructuras y funciones principales.

PARTES DEL CEREBRO

El cerebro se divide en tres partes principales: encéfalo, tallo encefálico y cerebelo. Cada una de estas partes se describirá en las siguientes secciones, y la figura 11:2 ilustra sus principales estructuras.

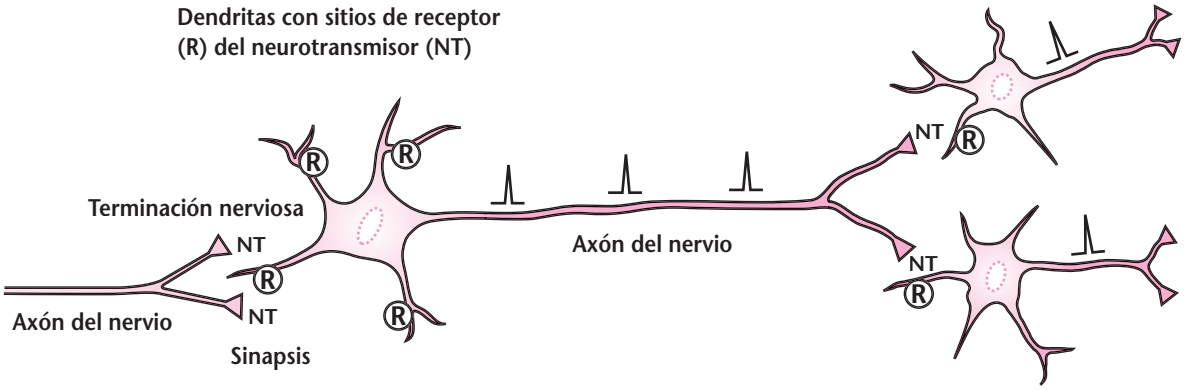
Encéfalo

El **encéfalo** conforma la parte más grande del cerebro. Todas las actividades intelectuales superiores de los seres humanos son controladas por los hemisferios, los cuales se dividen, anatómicamente, en hemisferio derecho e izquierdo. Cada hemisferio está compuesto de una corteza cerebral externa y una médula cerebral interna.

Corteza cerebral

La **corteza cerebral** contiene los cuerpos celulares de las neuronas (materia gris) que controlan las actividades voluntarias del cuerpo. La corteza se divide en cuatro lóbulos principales. Los lóbulos corticales reciben el nombre de los huesos del cráneo y son el lóbulo frontal, el parietal, el temporal y el occipital. El lóbulo frontal es el encargado del control del movimiento muscular, de los componentes motores del habla, del pensamiento abstracto y de las actividades para solucionar problemas. El lóbulo

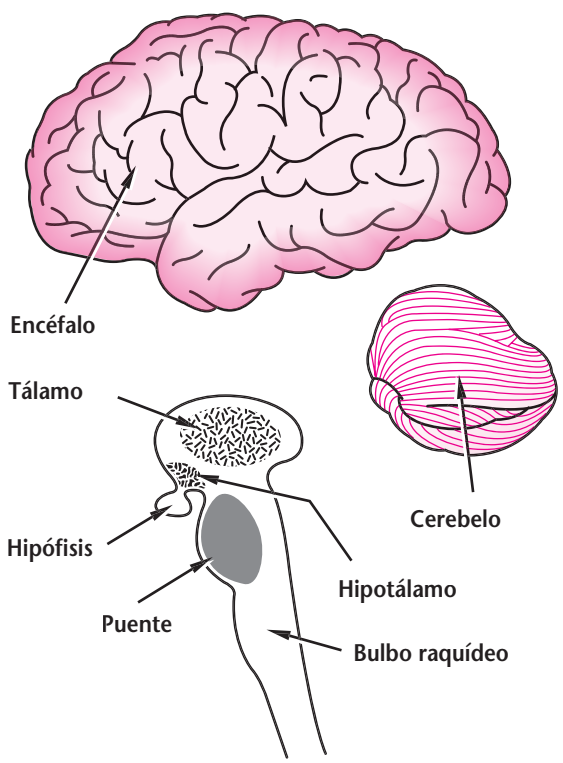
FIGURA 11:1 Ilustración de las conexiones sinápticas entre neuronas cerebrales



La terminación nerviosa de una neurona libera un neurotransmisor (NT), que cruza la sinapsis para unirse al recepto (R) del neurotransmisor en las dendritas de la siguiente neurona. La estimulación del receptor genera un potencial de acción (⅄) que viaja por el axón del nervio para estimular la liberación del neurotransmisor a partir de las terminaciones nerviosas.

parietal se encarga de las sensaciones sensoriales del tacto, la presión, el dolor, la temperatura y la vibración. Los lóbulos temporales participan en las funciones de la memoria y el lenguaje, en tanto que los occipitales intervienen en la vista. Existen conexiones neurales entre los lóbulos y cada región del cerebro que hacen posible la comunicación, coordinación e integración del funcionamiento neural. El **electroencefalograma (EEG)** es el registro de la actividad eléctrica de la corteza, y se utiliza para el diagnóstico de diversos trastornos encefálicos.

FIGURA 11:2 Las principales estructuras del cerebro



Médula cerebral

El componente de la **médula cerebral** interna consta de los axones mielinizados (materia blanca) de las neuronas. Los axones conducen impulsos nerviosos de diferentes áreas del sistema nervioso y hacia ellas. Asimismo, existe un grupo de cuerpos celulares (materia gris) en la médula que se conocen como ganglios basales.

Ganglios basales

Los **ganglios basales** participan en la regulación de la actividad motora, y en ocasiones se denominan sistema extrapiramidal. La degeneración de ciertas neuronas en los ganglios basales es la causa de la enfermedad de Parkinson y la corea de Huntington.

Tallo encefálico

El tallo encefálico forma un continuo con la médula espinal y se prolonga hasta el encéfalo. Controla muchas de las funciones corporales que no se encuentran bajo control consciente. Las principales partes del tallo encefálico son el tálamo, el hipotálamo, el puente y el bulbo raquídeo.

Tálamo

Localizado en la parte superior del tallo encefálico, el **tálamo** se encarga de regular los impulsos sensoriales (dolor, temperatura y tacto) que se transmiten a la

corteza. El tálamo evalúa la información sensorial y la dirige a los centros correspondientes en la corteza. Algunos tranquilizantes y analgésicos afectan la información sensorial, porque interfieren con el funcionamiento del tálamo.

Hipotálamo

Localizado debajo del tálamo como su nombre lo indica, el **hipotálamo** controla muchas de las funciones corporales, como la temperatura, el equilibrio hídrico, el apetito, el sueño, el sistema nervioso autónomo y algunas respuestas emocionales o conductuales. La hipófisis se encuentra adherida al hipotálamo. Conocida como la glándula maestra del cuerpo, la hipófisis regula el funcionamiento de muchas otras glándulas endocrinas. En el capítulo 35 se consideran la hipófisis y la farmacología del sistema endocrino.

Puente

Localizado debajo del hipotálamo, el **puente** interviene en la regulación de la respiración y sirve de estación de relevo para las fibras nerviosas que conducen a otras áreas del cerebro.

Bulbo raquídeo

El **bulbo raquídeo** se ubica justamente por encima de la médula espinal. Dentro de él se encuentran tres centros vitales: el cardiaco, el vasomotor (presión arterial) y el respiratorio. El funcionamiento normal de estos centros es esencial para el apoyo a la vida. Las lesiones al bulbo raquídeo por lo general producen la muerte. La sobredosis con sustancias, como alcohol o barbitúricos, produce la muerte al deprimir el funcionamiento de los centros vitales. El bulbo raquídeo regula también varios reflejos importantes, como la deglución, la tos, el vómito y el reflejo de arqueo.

Cerebelo

El **cerebelo** se encuentra detrás del tallo encefálico y debajo del encéfalo. Se divide en hemisferios cerebelares derecho e izquierdo, y sus principales funciones consisten en coordinar los movimientos y la postura del cuerpo, y ayudar a mantener el equilibrio corporal. Las sustancias que deprimen el cerebelo, como el alcohol, por lo general reducen la coordinación del cuerpo y el tiempo de reacción.

Médula espinal

La médula espinal es un conjunto de axones nerviosos que viajan del cerebro y hacia éste. Los axones nerviosos procedentes de las partes periféricas del cuerpo (piel, músculo, órganos viscerales) que van hacia el cerebro transmiten información sensorial (tacto, dolor, sensación de frío y de calor, etc.). Los axones que van del cerebro hacia los órganos periféricos y el músculo esquelético transmiten impulsos motores que dirigen la actividad de los órganos y el movimiento de los músculos. Los medicamentos que actúan en la médula espinal, principalmente los anestésicos, analgésicos y relajantes musculares, se usan sobre todo para alterar la sensación de dolor y reducir el tono y la actividad del músculo esquelético.

Componentes funcionales

Además de las principales partes anatómicas del cerebro antes descritas, hay otras vías funcionales neuronales en el cerebro. Estos componentes forman redes difusas de nervios que conectan diversas regiones del cerebro, distintas entre sí. La formación reticular y el sistema límbico son dos de estos componentes.

Formación reticular

La **formación reticular** es una red de fibras que viajan a través del tallo encefálico y del encéfalo, y está compuesta de dos tipos de fibras: las excitatorias y las inhibidoras.

Cuando las fibras excitatorias son incitadas por varios estímulos externos (ruido, luz brillante o peligro), el grado de agudeza mental aumenta, en preparación del cuerpo para una situación que requiere acción. Estas fibras por lo general se conocen como el sistema de activación reticular.

Ante la ausencia de estímulos externos, las fibras inhibidoras se tornan más activas, disminuyen la actividad de este sistema y, por consiguiente, el grado de excitación o agudeza mental. En condiciones normales, esta disminución ocurre durante periodos de reposo o de sueño. En consecuencia, la formación reticular ayuda a regular el grado de excitación o de vigilancia del sistema nervioso.

La formación reticular también es sensible a los efectos de muchas sustancias. El alcohol, los barbitúricos y otros depresivos aminoran su actividad e inducen sueño o un estado inconsciente. Los estimulantes, como las anfetaminas y la cafeína, aumentan la actividad de esta red y suelen utilizarse o abusarse para mantener el estado de vigilia.

Sistema límbico

El **sistema límbico** denota un conjunto de neuronas y regiones del cerebro que constituyen una vía neural específica. La mayor parte de las estructuras de este sistema se localizan en torno al hipotálamo y a las regiones inferiores del encéfalo. Al parecer, el sistema límbico interviene en las respuestas emocionales y conductuales del cuerpo que se relacionan con la recompensa y el castigo, la conducta sexual, la ira o rabia, el temor y la angustia. Por consiguiente, se cree

que es importante para la salud mental. No se comprenden del todo las funciones del sistema límbico; sin embargo, algunos medicamentos, como los ansiolíticos, ejercen un efecto selectivo en este sistema y son útiles para el tratamiento de algunos trastornos conductuales y emocionales.

El área de la farmacología que trata de los medicamentos que afectan al sistema nervioso central se conoce como neurofarmacología. En los siguientes capítulos se describirán las principales clases de medicamentos que afectan al sistema nervioso central.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Relacione la descripción en la columna izquierda con el término adecuado de la columna derecha.

___ **1.** Coordina los movimientos y la postura del cuerpo, y ayuda a mantener el equilibrio.

___ **2.** Regula la actividad motora.

___ **3.** Conduce impulsos nerviosos de diferentes regiones del sistema nervioso y a las mismas.

___ **4.** Parte más superior del cerebro que controla las habilidades intelectuales preeminentes.

___ **5.** Regula los impulsos sensoriales que viajan a la corteza.

___ **6.** Controla la función cardiaca, la vasomotora y la respiratoria.

___ **7.** Controla las actividades voluntarias del cuerpo.

a. ganglios basales
b. cerebelo
c. corteza cerebral
d. médula cerebral
e. encéfalo
f. bulbo raquídeo
g. tálamo

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Cuáles son las funciones principales del sistema nervioso central? _____

2. Mencione algunos de los neurotransmisores que se encuentran en el cerebro. ¿Cuál es la función de los neurotransmisores? _____

3. ¿Dónde se localizan los ganglios basales y cuál es la función con la que se les asocia? _____

4. Mencione las principales estructuras en el tallo encefálico. _____

5. Mencione las principales funciones del hipotálamo y del bulbo raquídeo. _____

6. ¿Por qué son importantes los centros vitales? ¿Cuáles son las consecuencias de lesión al bulbo raquídeo?

7. ¿Qué es la formación reticular? ¿Cómo funciona para regular el nivel de vigilia o de excitación? _____

8. ¿Qué es el sistema límbico? ¿Qué funciones se relacionan con este sistema? _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Como enlace entre los pacientes y los médicos en un hospital metropolitano grande, una de las obligaciones que tiene es instruir a los pacientes y a sus familiares acerca de sus enfermedades y tratamiento. En los siguientes casos, explique por qué los pacientes presentan los siguientes signos y síntomas.

a. La paciente A, de 16 años de edad, tomó una sobredosis de *Amytal* y fue llevada por sus padres a la sala de urgencias. Una vez ahí, presentó una frecuencia cardiaca de 45, presión arterial de 85 sobre 55 y respiración lenta e irregular. _____

b. El paciente B tomó una sobredosis accidental de *Biphetamine* y en la sala de urgencias presentó estado de excitabilidad, con respiración rápida, palpitaciones cardiacas, exceso de sudación, angustia e irritabilidad. _____

c. El paciente C tiene 18 años, y desde que cumplió esta edad bebe cerveza una o dos veces al mes. Nunca había consumido licores con contenido alcohólico elevado sino hasta esta noche, en una fiesta en la que participó en un concurso de quién bebe más. En la fiesta bebió varias onzas de whisky en unos minutos. Perdió el conocimiento y no podían reanimarlo. Un amigo sobrio lo llevó a la sala de urgencias, todavía inconsciente. Su frecuencia cardiaca era lenta, su presión arterial baja y su respiración irregular. _____

2. Suponga que el paciente del médico del cual usted es asistente tiene enfermedad de Parkinson. Él y su esposa piensan que el problema es muscular. Explíqueles qué es lo que realmente está afectado y por qué el enfermo presenta los síntomas que tiene. _____

Lecturas adicionales

Hanson, H. R. 1995. Clinical evaluation of cranial nerves I through VII. *Hospital Medicine* 31 (10):37.

Pellegrin, T. R. 1997. A faster, focused neurologic exam. *Emergency Medicine* 29 (6):68.

capítulo

12

Hipnóticos sedantes y alcohol

http://booksmedicos.org

Enfoque del capítulo

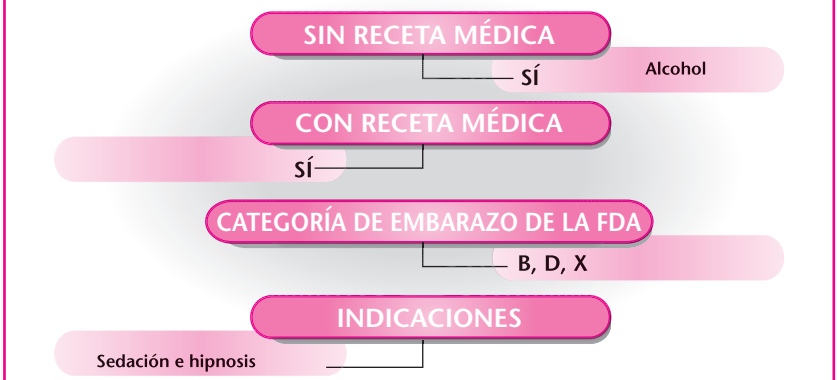
En este capítulo se describe la farmacología de los medicamentos que se utilizan para producir sedación e hipnosis (sueño). También se describe el ciclo del sueño, la manera en que los hipnóticos afectan las etapas del ciclo del sueño y la farmacología del alcohol, sustancia que deprime al sistema nervioso central.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo, será capaz de:

- nombrar los tres hipnóticos barbitúricos y describir su mecanismo de acción y efecto en el ciclo del sueño
- describir los efectos adversos de los barbitúricos, su riesgo de producir adicción, y el tratamiento para la sobredosis de barbitúricos
- nombrar tres hipnóticos de benzodiacepina y explicar los mecanismos mediante los cuales producen efectos hipnóticos
- mencionar cuatro ventajas de usar benzodiacepinas en vez de barbitúricos
- explicar los principales efectos farmacológicos y las reacciones adversas del alcohol etilo

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

automatismo: confusión inducida por fármacos que pueden incrementar el consumo de medicamentos.

barbitúrico: depresor del sistema nervioso central que contiene la estructura anular del ácido barbitúrico.

benzodiacepina: tipo de medicamentos que se usan para el tratamiento de la angustia y de los trastornos del sueño.

GABA: ácido gamma aminobutírico (*gamma-aminobutyric acid*, GABA), neurotransmisor inhibidor del sistema nervioso central (SNC).

hipnótico: medicamento que se utiliza para inducir y mantener el sueño.

no barbitúrico: denota a los hipnóticos que no contienen la estructura del ácido barbitúrico, como las benzodiacepinas.

sedante: medicamento que se usa para producir relajación mental y reducir el deseo de actividad física.



sueño NREM: etapas del sueño que se caracterizan por la ausencia de movimiento ocular rápido (*nonrapid eye movement*, NREM).

sueño REM: etapa del sueño que se caracteriza por movimiento ocular rápido (*rapid eye movement*, REM) y sueños.

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso central (SNC) coordina y controla la actividad de todos los demás sistemas corporales. El resultado es que cualquier cosa que afecte a este sistema, influye en última instancia en el funcionamiento general del cuerpo. Cuando la estimulación del SNC aumenta, la persona responde estando más alerta, angustiada, y en algunos casos más irritable. El exceso de estimulación puede producir convulsiones o diversas formas de comportamiento anormal. El abuso de anfetamina o cocaína ocasiona estos efectos. Por lo contrario, la depresión del SNC reduce la actividad física y mental. El exceso de depresión del SNC produce estado de inconsciencia, coma y la muerte. La depresión de este sistema se relaciona a menudo con abuso de barbitúricos y alcohol.

Los sedantes e hipnóticos (fármacos para inducir el sueño) se usan terapéuticamente para reducir la actividad del SNC. Los **sedantes** se utilizan para reducir el deseo de actividad física. Por lo general, un sedante se prescribe después de un ataque cardiaco u otros estados en que el exceso de esfuerzo puede ser nocivo. Diversas situaciones emocionales o médicas pueden generar angustia y tensión e interferir con el sueño. Cuando una persona no puede conciliar el sueño (insomnio), el exceso de fatiga contribuye a mayor ansiedad y a empeorar la situación. En estos casos, algunas veces se recetan **hipnóticos** para inducir y mantener el sueño (figura 12:1).

El uso de hipnóticos debe ser intermitente y sólo administrarse cuando realmente se necesiten. Su uso periódico debe limitarse de dos a cuatro semanas en un tiempo, ya que surge tolerancia a estos fármacos y la eficacia disminuye después de varias semanas de uso continuo.

Se utilizan diversas clases de medicamentos como sedantes e hipnóticos, y estos medicamentos suelen clasificarse como barbitúricos y no barbitúricos. Los **no barbitúricos** incluyen varios tipos de medicamentos que se conocen como benzodiacepinas. En el cuadro 12:1, en la página 121, se presenta una lista de los sedantes-hipnóticos que más se recetan. Antes de describir la farmacología de los sedantes-hipnóticos se hará una breve reseña del ciclo del sueño.

CICLO DEL SUEÑO

Aunque los sedantes-hipnóticos se utilizan principalmente para inducir y mantener el sueño, muchos de estos medicamentos alteran el ciclo normal del mismo, el cual se divide en dos estados diferentes: el de ausencia de movimiento ocular rápido (*nonrapid eye movement*, **NREM**) y el de movimiento ocular rápido (*rapid eye movement*, **REM**).

El NREM se ha fragmentado en cuatro etapas. La progresión de la etapa 1 a la etapa 4 se caracteriza por un nivel de sueño más profundo y dura 60 a 90 minutos. Por lo general, después de la etapa 4 las personas pasan al sueño REM durante unos 20 minutos. Los sueños por lo regular se presentan en el estado REM. Después de un periodo de sueño REM, las personas regresan al estado NREM, y repiten el ciclo.

Según el tiempo de sueño, la mayoría de las personas suele atravesar por cuatro a seis ciclos de sueño por noche.

Etapa 1 de NREM

Las personas se encuentran hasta cierto punto conscientes de su entorno, pero relajadas. En condiciones normales, la etapa 1 dura unos cuantos minutos, y ocupa 4 a 5% del tiempo total de sueño.

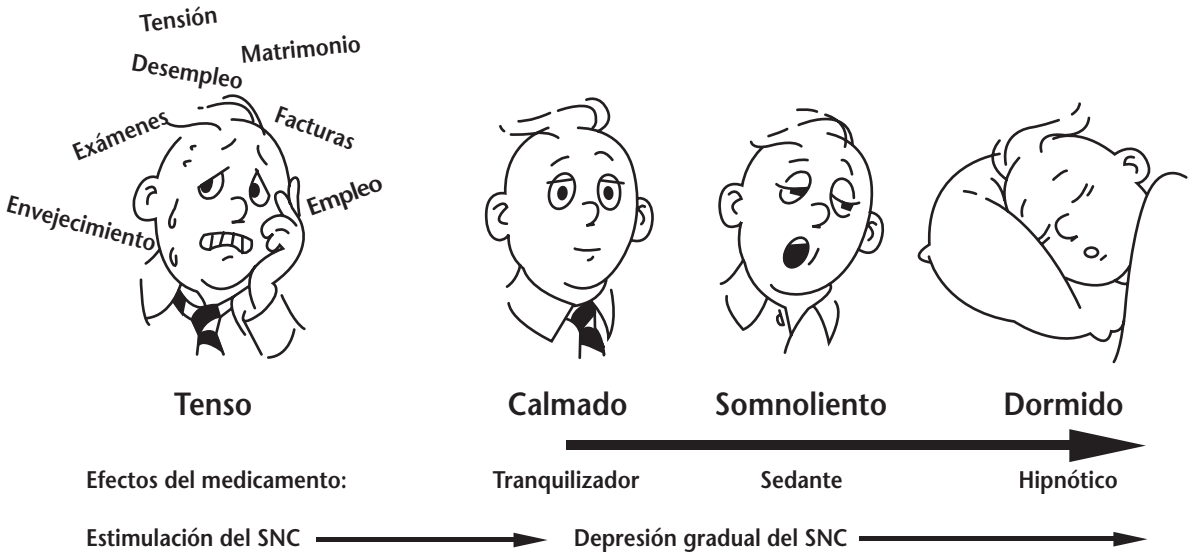
Etapa 2 de NREM

Las personas pierden conciencia de su entorno, pero pueden ser despertadas fácilmente. La etapa 2 ocupa alrededor de 50% del tiempo total de sueño.

Etapas 3 y 4 de NREM

Las etapas 3 y 4 se conocen como el "sueño de onda lenta" porque en el electroencefalograma (EEG) se observan ondas delta de gran amplitud y de baja frecuencia. Se cree que estas etapas de sueño profundo son de particular importancia para el descanso y la reposición física, y ocupan cerca de 20 a 25% del tiempo total de sueño.

FIGURA 12:1 Reacción emocional a la depresión gradual del sistema nervioso central (SNC)



REM

La etapa de REM se caracteriza por brotes de movimiento ocular rápido que aumentan la actividad autónoma y los sueños. Se piensa que esta etapa es esencial para la restauración mental, y durante ella se revisan los sucesos cotidianos y la información se integra a la memoria. Igual que las etapas 3 y 4, el REM es un estado profundo de sueño y ocupa alrededor de 20 a 25% del tiempo total de sueño.

Sedantes barbitúricos e hipnóticos

Los barbitúricos se encuentran entre los medicamentos más antiguos en la clase de sedantes-hipnóticos. No obstante, tienen una serie de desventajas y han sido reemplazados en gran parte por medicamentos más nuevos. Todos los **barbitúricos** son similares en estructura al compuesto originario, el ácido barbitúrico. Los barbitúricos producen depresión dependiente de la dosis del SNC. A dosis mayores, todos los barbitúricos ocasionan anestesia general. Los que se describen en este capítulo se utilizan principalmente para sedación e hipnosis, en tanto que los que se administran como anticonvulsivos y anestésicos generales se incluyen en los capítulos 16 y 18, respectivamente.

Mecanismos de acción

Se cree que los barbitúricos siguen dos mecanismos de acción. A dosis más bajas, aumentan la actividad inhibidora del ácido gamma aminobutírico (*gamma-aminobutyric acid*, **GABA**), que es un neurotransmisor inhibidor del SNC que reduce la excitabilidad neuronal, sobre todo en el sistema activador reticular. Aumentar los efectos del GABA reduce la actividad cerebral y estimula el sueño.

A dosis más elevadas, los barbitúricos causan depresión general de todo el SNC, de manera similar a la acción de los anestésicos generales (capítulo 18). Aunque no se comprende del todo la actividad de los barbitúricos, se piensa que se relacionan con la capacidad que tienen de disolverse en las membranas neuronales, donde interfieren con el funcionamiento y movimiento normal de los iones que regulan la excitabilidad neuronal y la liberación de neurotransmisores excitatorios.

Los principales sitios de acción de los barbitúricos para sedación e hipnosis son la formación reticular y la corteza cerebral. La inhibición del sistema activador reticular aminora la estimulación excitatoria de la corteza cerebral. Por consiguiente, las personas quedan sedadas, y con depresión adicional del SNC se tornan somnolientas. La dosis de barbitúricos que se requiere para producir hipnosis por lo general es dos a tres veces mayor que la necesaria para producir sedación.

Normalmente, los barbitúricos aumentan la etapa 2 de sueño, pero disminuyen el sueño de onda lenta (etapas 3 y 4), además de suprimir el sueño REM. Cuando se interrumpe su toma, los pacientes suelen pasar un tiempo excesivo en el sueño REM la siguiente noche o las dos siguientes noches para compensar el periodo de sueño REM perdido (efecto de rebote REM). Durante el periodo de rebote, las personas sueñan más, y esto ocasiona inquietud, angustia y pesadillas.

CUADRO 12:1

Dosis para sedación e hipnosis de los sedantes-hipnóticos que más se utilizan

MEDICAMENTO	DURACIÓN	LÍMITE DE DOSIS DIARIA COMÚN	
		SEDACIÓN	HIPNOSIS
Barbitúricos:			
amorbarbital	Intermedia	50 a 300 mg	100 a 200 mg
butabarbital	Intermedia	50 a 120 mg	50 a 100 mg
pentobarbital	Intermedia	30 mg, tid, qid	100 mg
fenobarbital	Larga	30 a 120 mg	100 a 200 mg
secobarbital	Corta	—	100 mg
No barbitúricos:			
hidrato de cloral	Corta	250 mg	500 a 1 000 mg
zaleplón	Corta	—	5 a 10 mg
zolpidem	Corta	—	5 a 10 mg
Benzodiacepinas:			
estazolam	Intermedia	—	1 a 2 mg
flurazepam	Larga	—	15 a 30 mg
quazepam	Larga	—	7.5 a 15 mg
temazepam	Intermedia	—	7.5 a 30 mg
triazolam	Corta	—	0.125 a 0.5 mg

Farmacocinética

Después de la administración oral, los barbitúricos se absorben adecuadamente. Una vez que se encuentran en la circulación, se distribuyen sin dificultades en todos los tejidos. Los síntomas de depresión del SNC ocurren al cabo de 30 a 60 minutos de la administración oral. El sistema metabolizador microsómico de medicamentos (*drug microsomal metabolizing system*, DMMS) en el hígado es el que inactiva a los barbitúricos.

Cuando se toman barbitúricos de manera constante por más de varios días, comienzan a inducir a las enzimas microsómicas. Inducción significa aumento en la cantidad de enzimas que metabolizan el medicamento en el hígado, lo que da por resultado que el barbitúrico se metabolice más rápidamente. Por lo tanto, su duración de acción disminuye, y los pacientes deben tomar dosis mayores para obtener el mismo efecto farmacológico que antes. Cuando esto sucede, se dice que el paciente ha adquirido tolerancia.

Cuando ocurre inducción de las enzimas metabolizadoras, se incrementan todas las enzimas que metabolizan medicamentos. Por consiguiente, cualquier otro medicamento que se tome al mismo tiempo se metabolizará más rápidamente. Este efecto es la causa de varias interacciones farmacológicas. Los barbitúricos se eliminan en su mayor parte a través del sistema urinario.

Barbitúricos

Fenobarbital

El fenobarbital se clasifica como un barbitúrico de acción larga, con una duración de seis a 12 horas.

En aquellos casos en que se utiliza como hipnótico, al día siguiente produce un "efecto de cruda", durante el cual las personas se sienten drogadas, debido a la duración prolongada de acción. Por este motivo se usa principalmente como sedante, en el que una dosis debe producir sedación la mayor parte del día; también se utiliza en el tratamiento de la epilepsia (capítulo 16).

Pentobarbital

Se clasifica como sedante-hipnótico de acción intermedia, con una duración de cuatro a seis horas.

Amobarbital

Es similar al pentobarbital. Además, ambos se utilizan por vía parenteral para detener las convulsiones.

Secobarbital

Este hipnótico de acción corta tiene una duración de dos a cuatro horas, y es particularmente útil en personas que tienen problemas para conciliar el sueño, pero no para quedarse dormidas.

Efectos adversos

Los efectos secundarios que se relacionan con los sedantes-hipnóticos son una extensión de su acción terapéutica (depresión del SNC). Con frecuencia ocurre somnolencia, boca seca, letargo y falta de coordinación, pero estos efectos son más molestos que nocivos. Sin embargo, la depresión de reflejos y la alteración del juicio pueden contribuir a accidentes graves si el paciente opera vehículos motorizados o maquinaria pesada cuando toma estos medicamentos.

Los ancianos son particularmente sensibles a los efectos secundarios, sobre todo a la confusión mental y a las dificultades para la memoria. Cuando la memoria se altera por depresión del sistema nervioso central, los pacientes tal vez no recuerden cuándo tomaron el medicamento por última ocasión. En consecuencia, quizá consuman más medicamento en poco tiempo. Este fenómeno, que recibe el nombre de **automatismo**, puede producir intoxicación farmacológica, e incluso la muerte. La sobredosis benigna de los sedantes-hipnóticos se asemeja a la intoxicación por alcohol (ebriedad). Entre las características de este tipo de intoxicación se encuentran: habla farfullada, ataxia, falta de discernimiento, irritabilidad y alteraciones psicológicas.

Riesgo de adicción

El uso prolongado y excesivo de barbitúricos da por resultado tolerancia y dependencia física. Además, se origina tolerancia cruzada (resistencia) a los efectos depresores de otros depresores del sistema nervioso central, como el alcohol y las benzodiacepinas.

El mecanismo para la producción de tolerancia y dependencia no se ha determinado claramente. Sin embargo, se ha observado que suele aparecer dependencia física cuando se toman dosis terapéuticas mayores, en forma periódica, durante más de uno a dos meses. Una vez que se produce dependencia física, el medicamento debe usarse de manera continua para evitar el inicio de los síntomas de abstinencia, que incluyen angustia, insomnio, calambres, temblores, conducta paranoica, delirio y convulsiones. El síndrome de abstinencia que se relaciona con los sedantes-hipnóticos es especialmente peligroso. Si no se supervisa adecuadamente en un centro médico, el paciente puede morir.

Envenenamiento por barbitúricos

La sobredosis con barbitúricos ocasiona depresión extensa cardiovascular y del sistema nervioso central. En dosis grandes, estos medicamentos deprimen toda la actividad cerebral, incluida la de los centros vitales en el bulbo raquídeo. La inhibición de los centros vasomotores en el bulbo raquídeo elimina el control simpático de los vasos sanguíneos, cuya dilatación contribuye a la producción de hipotensión y choque.

En caso de hipotensión, el funcionamiento renal disminuye, y en consecuencia, hay muy poca o ninguna producción de orina (oliguria o anuria) para eliminar los productos tóxicos del cuerpo. Los centros respiratorios medulares también se deprimen, lo que causa respiración irregular e hipoxia (cianosis). La intoxicación grave con barbitúricos por lo general produce coma, depresión respiratoria y la muerte.

No hay antídoto para la sobredosis de barbitúricos. El tratamiento de los pacientes comatosos incluye terapia de apoyo para mantener la respiración y la presión arterial. En ocasiones se recurre a la intubación endotraqueal y a la respiración artificial. También es posible administrar simpaticomiméticos (alfa-adrenérgicos) y líquidos intravenosos (IV) para elevar la presión arterial. Los diuréticos osmóticos por vía intravenosa estimulan la producción de orina, para posibilitar la eliminación del medicamento. Asimismo, la alcalinización de la orina (pH de 7.0 o más) incrementa la excreción de los barbitúricos más ácidos, como el fenobarbital. La hemodiálisis o diálisis peritoneal es necesaria cuando se deprime el funcionamiento renal.

Precauciones y contraindicaciones

Los barbitúricos son los medicamentos que con mayor frecuencia se utilizan para intentos de suicidio. Debido a que su acción es rápida, los de acción corta son en particular peligrosos, y muchos pacientes mueren antes de que se administre tratamiento médico. Para evitar que el paciente hospitalizado acumule el medicamento, es necesario asegurarse de que degluta el sedante-hipnótico en el momento programado, y nunca deben dejarse tabletas en la mesa de noche para tomarse a discreción.

En pacientes con porfiria intermitente aguda se contraindican la mayor parte de los barbitúricos,

ya que en estos casos el exceso de producción de precursores de la hemoglobina (porfirina) se acumula en el hígado. Los sedantes-hipnóticos, como los barbitúricos, estimulan e incrementan la producción de porfirinas que pueden precipitar un ataque (ocasionando daño nervioso, dolor y parálisis) en pacientes susceptibles a este trastorno.

Embarazo

Los barbitúricos han recibido categoría D de embarazo por parte de la Food and Drug Administration (FDA); es decir, pueden causar efectos dañinos al feto. Por consiguiente, deben evitarse durante el embarazo.

Interacciones farmacológicas

Los sedantes-hipnóticos interactúan de manera extensa con otros medicamentos, además de potenciar las acciones de otros fármacos que deprimen el sistema nervioso central, lo cual aumenta la depresión de éste y del sistema respiratorio. Los sedantes-hipnóticos y el alcohol son una combinación mortal y nunca deben consumirse juntos.

En virtud de que los barbitúricos causan inducción enzimática, otros medicamentos se metabolizan más rápido en su presencia. Esta aceleración del metabolismo disminuye el efecto farmacológico de medicamentos como los anticoagulantes orales y los anticonceptivos orales. La mayor parte de los sedantes-hipnóticos se unen a las proteínas plasmáticas, y por ello compiten con otros fármacos por los sitios de unión a proteínas. Por lo general, el desplazamiento por estos sitios potencia el efecto farmacológico del medicamento desplazado.

Benzodiacepinas

Las **benzodiacepinas** son un tipo de fármaco que se usa ampliamente en el tratamiento de la ansiedad, y que reciben el nombre de ansiolíticos. En el capítulo 13 se presenta con mayor detalle la farmacología general de las benzodiacepinas. Sin embargo, además de producir efectos ansiolíticos, también deprimen al sistema de activación reticular para producir sedación e hipnosis. En el mercado se expenden varias benzodiacepinas específicamente para efectos sedantes e hipnóticos, y éstas son las que se incluyen en el presente capítulo (cuadro 12:1).

Mecanismo de acción

Las benzodiacepinas causan efectos sedantes e hipnóticos al aumentar la actividad inhibidora del ácido gamma aminobutírico (*gamma-aminobutyric acid,* GABA), que es un neurotransmisor del SNC. Cuando algunas neuronas liberan este ácido, se une a los receptores GABA, lo cual reduce la excitabilidad neuronal. Las benzodiacepinas se unen a los sitios receptores (conocidos como receptores de benzodiacepinas), que mantienen una relación estrecha con los receptores GABA. Cuando las benzodiacepinas se unen a estos últimos, parece haber aumento adicional en la actividad inhibidora del GABA, lo cual aminora todavía más la excitabilidad neuronal. En el sistema de activación reticular, esta depresión causa sedación o hipnosis, según el medicamento administrado.

Farmacocinética

Las benzodiacepinas son medicamentos liposolubles que ingresan con facilidad al SNC, que se absorben bien después de su administración oral, y que son metabolizadas por las enzimas microsómicas de medicamentos. Algunas benzodiacepinas son metabolizadas para activar metabolitos, que también producen sedación e hipnosis, y prolongan la duración de acción. A diferencia de los barbitúricos, en dosis terapéuticas las benzodiacepinas no causan inducción de las enzimas metabolizadoras microsómicas. La eliminación se realiza principalmente por el conducto urinario.

Flurazepam

El flurazepam está clasificado como una benzodiacepina de acción larga. Forma varios metabolitos activos, algunos de los cuales tienen vida media larga. Por este motivo, los efectos sedantes y ansiolíticos de este medicamento suelen ser evidentes el día siguiente a la dosis hipnótica. Esta acción prolongada puede ser útil en pacientes ansiosos, cuando se desean efectos sedantes al día siguiente. Por otra parte, la sedación diurna y la somnolencia pueden interferir con el trabajo y otras actividades.

Temazepam

Este hipnótico de acción intermedia no forma metabolitos importantes activos. Su duración de acción hipnótica es de ocho a 10 horas, y suele haber pocos efectos, o ninguno, al día siguiente. Una presentación de temazepam es a modo de cápsulas de gelatina dura, con inicio demorado de acción. Esta dosis debe tomarse una a dos horas antes del momento deseado de sueño.

Triazolam

Es un hipnótico de acción corta, sin metabolitos activos, que por lo general no causa efectos residuales al día siguiente de la dosis hipnótica. Sin embargo, la duración de acción breve puede ocasionar que el paciente despierte temprano por la mañana.

Efectos en el ciclo de sueño

Todas las benzodiacepinas producen efectos similares en el ciclo de sueño. La etapa 2 NREM aumenta, en tanto que la etapa 4 NREM suele disminuir. Las benzodiacepinas no suprimen de manera significativa el sueño REM, y por consiguiente, no se origina rebote de REM cuando se interrumpe su uso.

Ventajas de los hipnóticos de benzodiacepina

Por lo general, las benzodiacepinas no interfieren con el sueño REM. Producen menos tolerancia, y por lo tanto son efectivas durante unas semanas más que los barbitúricos. Tampoco inducen a las enzimas metabolizadoras microsómicas de manera considerable. Cuando se abusa su uso, pueden ocasionar menos dependencia física que los barbitúricos. Estos factores, junto con la baja incidencia de efectos adversos, confieren a las benzodiacepinas una serie de ventajas en relación con los barbitúricos para sedación e hipnosis.

Efectos adversos

Los hipnóticos de benzodiacepinas se toleran bien, y cuando se usan adecuadamente producen pocos efectos adversos. Debido a su vida media más larga, el flurazepam causa sedación o "efecto de cruda" al día siguiente. El triazolam, cuya duración de acción es muy corta, se ha relacionado con insomnio de rebote; es decir, presencia de insomnio varios días después de que se interrumpe el medicamento de manera abrupta. El triazolam, además, se ha relacionado con mayor angustia durante el día. En el capítulo 13 se describen los efectos adversos de las benzodiacepinas.

Precauciones y contraindicaciones

Embarazo

Se ha demostrado que los hipnóticos de benzodiacepinas ocasionan efectos dañinos durante el embarazo. La FDA los clasifica como categoría X de embarazo, y por lo tanto no deben consumirse durante el embarazo.

Interacciones farmacológicas

Las benzodiacepinas potencian la acción de otros depresores del SNC, como el alcohol y los barbitúricos. Algunos medicamentos nunca deben tomarse juntos, a menos que el médico lo ordene específicamente.

Se ha demostrado que el metabolismo de las benzodiacepinas es inhibido por la cimetidina, que se usa en el tratamiento de úlceras intestinales. En consecuencia, el uso conjunto de estos fármacos puede aumentar la duración de acción de las benzodiacepinas.

Diversos no barbitúricos

Los sedantes-hipnóticos no barbitúricos (véase cuadro 12:1) constituyen un grupo diverso de medicamentos, con estructuras químicas y características farmacológicas diferentes. Varios de ellos, como la metacualona, han sido retirados del mercado por la FDA porque originaban tolerancia, dependencia y se abusaba de su consumo. Dos hipnóticos más nuevos, el zolpidem y el zaleplón, han adquirido popularidad porque al parecer no interrumpen las etapas normales del ciclo de sueño. Además, se piensa que tienen poco riesgo de que produzcan reacciones de tolerancia, dependencia y abstinencia. Aquí sólo consideraremos el hidrato de cloral, el zolpidem y el zaleplón.

Hidrato de cloral

El hidrato de cloral se relaciona de manera general con el alcohol. Es metabolizado en el hígado por la deshidrogenasa de alcohol en tricloroetanol, que también produce efectos hipnóticos (metabolito activo). Su uso principal es como hipnótico, sobre todo en ancianos, ya que suprime el sueño REM en menor medida que los barbitúricos. Los efectos secundarios del hidrato de cloral incluyen por lo general depresión excesiva del SNC e irritación gástrica. Aunque son capaces de causar tolerancia y adicción, no gozan en particular de popularidad entre quienes abusan de sustancias.

Zolpidem

El zolpidem no es una benzodiacepina, pero actúa en el GABA en forma similar a las acciones de las benzodiacepinas y los barbitúricos. Este medicamento sólo se usa como hipnótico y no tiene propiedades como anticonvulsivo ni como relajante del músculo esquelético. Al parecer, no altera las etapas normales del ciclo de sueño y tampoco se relaciona con el desarrollo de dependencia o con reacciones de abstinencia. Tiene vida media corta (dos a tres horas) y se elimina por la orina. Sus efectos adversos son raros, y por lo general se limitan a mareo, cefalea, náuseas y diarrea. La FDA lo clasifica con categoría B del embarazo.

Zaleplón

La acción de este hipnótico, relativamente nuevo, se asemeja en gran medida a la del zolpidem. Igual que este último, aumenta las acciones inhibidoras del GABA. Se absorbe rápidamente del conducto intestinal y tiene duración de acción corta. Es en particular útil para las personas con problemas para conciliar el sueño. Los efectos adversos que produce comprenden mareo, cefalea y alteraciones gastrointestinales. Algunos individuos, sobre todo los ancianos, tal vez presenten cierta confusión mental y problemas de memoria. Como el zolpidem, se piensa que el desarrollo de tolerancia y dependencia del zaleplón es menor que el observado con barbitúricos y benzodiacepinas. El zaleplón ha sido designado con categoría C del embarazo por la FDA.

Alcohol

El alcohol (etanol, whisky, alcohol etilo, o alcohol de grano) tal vez sea el sedante-hipnótico y ansiolítico de uso más extenso que se expende sin receta médica y que se usa por autorreceta.

Efectos farmacológicos

El alcohol tiene muchos efectos farmacológicos que se observan en el cuerpo, como en el SNC, el corazón, el conducto gastrointestinal y los riñones.

Efectos en el SNC

El SNC es extremadamente sensible a la acción depresora del alcohol. Igual que con otros sedantes-hipnóticos, el alcohol produce en el SNC una depresión dependiente de la dosis. Después de ingerir bebidas alcohólicas, las personas suelen sentirse "estimuladas", desinhibidas y menos conscientes de sí mismas. Sin embargo, esta estimulación obedece en realidad a la depresión inicial de las regiones inhibidoras del cerebro. Conforme aumenta el nivel de alcohol en el cerebro, progresivamente se deprimen las fibras excitatorias e inhibidoras, produciendo sedación, hipnosis y tal vez coma. A diferencia de otros sedantes-hipnóticos, el alcohol produce cierto grado de analgesia y antipiresis (reducción de fiebre). Pese a que no se ha determinado por completo cuáles son los mecanismos de acción del alcohol en el SNC, se cree que aumenta los efectos inhibidores del GABA.

Efectos vasculares

En cantidades reducidas a moderadas, el alcohol no produce efecto nocivo al corazón. Sin embargo, puede inducir dilatación de los vasos sanguíneos en la piel (cutáneos) y causar una sensación de tibieza y enrojecimiento. En ocasiones, la dilatación de los vasos sanguíneos genera pérdida rápida de calor corporal, de modo que la temperatura del cuerpo desciende. La depresión de los centros vasomotores en el SNC es muy probable que sea la causa de la vasodilatación periférica.



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Vigilar los signos vitales y la respuesta del paciente cuando se administren barbitúricos y benzodiacepinas por vía parenteral.

Explicar los posibles efectos secundarios: somnolencia excesiva, confusión mental y efecto de "cruda" al día siguiente.

Explicar al paciente los peligros de realizar actividades, como conducir, cuando se encuentra bajo la influencia de sedantes e hipnóticos.

Explicar al paciente los peligros de combinar alcohol y otros depresores del sistema nervioso central con sedantes e hipnóticos.

Recordar al paciente que estos medicamentos no deben usarse durante más de dos semanas a la vez, a menos que el médico indique lo contrario.

Advertir al paciente del potencial que existe para que se cree dependencia al medicamento cuando se usan hipnóticos de manera continua por mucho tiempo

Efectos gastrointestinales

El alcohol estimula la secreción de saliva y jugos gástricos (ácido y pepsina). En términos generales, esta acción da por resultado mayor apetito. Sin embargo, la ingestión de concentraciones fuertes de alcohol irrita la mucosa gástrica, y ocasiona inflamación local (gastritis). En pacientes sensibles, el aumento de la secreción de ácido, aunado a gastritis, origina ulceración gastrointestinal (GI).

Efectos renales

El alcohol estimula mayor eliminación de orina (diuresis), en parte debido al incremento en el consumo de líquido que acompaña a la ingestión de bebidas alcohólicas. Además, bloquea la secreción de hormona antidiurética (*anti-diuretic hormone*, ADH) en la hipófisis, lo cual aminora la resorción renal de

agua. Por consiguiente, el agua se excreta en la orina. El alcohol inhibe la secreción renal de ácido úrico por un mecanismo aún no esclarecido, que permite que se acumule ácido úrico en la sangre. En pacientes susceptibles (con gota o artritis gotosa), la elevación de los niveles de ácido úrico produce ataques de inflamación en las articulaciones.

Efectos nutritivos

Además de sus efectos directos en varios órganos, el alcohol ejerce una influencia profunda en el estado nutritivo de las personas. Es un producto natural que contiene calorías. Por este motivo, muchas personas suelen sustituirlo por alimentos nutritivamente ricos, como la proteína. Durante el transcurso de cierto tiempo, quienes consumen cantidades moderadas a elevadas de alcohol, en conjunto con una dieta poco equilibrada, pueden sufrir deficiencias de vitaminas y aminoácidos. La deficiencia de vitamina B, en particular, causa el crecimiento y el funcionamiento anormales del tejido nervioso. Por consiguiente, las diversas deficiencias nutritivas relacionadas con el consumo de alcohol dan lugar a varios trastornos como neuropatías, dermatitis (pelagra), anemia y psicosis.

Metabolismo del alcohol

Después de ingerirlo, el alcohol se absorbe fácilmente por todo el conducto GI y a continuación se distribuye por todos los tejidos. Sin embargo, el SNC recibe una concentración importante de alcohol por su rico abastecimiento sanguíneo. La concentración del alcohol en el cerebro es proporcional a la concentración de alcohol en la sangre.

A diferencia de otras sustancias, el alcohol se metaboliza a una frecuencia constante en el hígado. Sin importar la cantidad que se consuma, sólo se metabolizarán 10 a 15 ml de alcohol puro por hora, que es la cantidad que contiene una cerveza, una copa de vino o un coctel de tamaño promedio. Esto limita la cantidad de alcohol que es posible consumir sin producir ebriedad. El alcohol se metaboliza principalmente a acetaldehído, que el cuerpo usa en la síntesis de colesterol y ácidos grasos. En términos generales, el alcohol se metaboliza de manera eficiente (alrededor de 95%) a productos bioquímicos útiles y agua.

La inducción enzimática se presenta durante su uso crónico. Por consiguiente, los bebedores habituales suelen experimentar duración más breve de otros fármacos metabolizados por el sistema macrosómico del hígado (anticoagulantes orales y muchos otros).

Efectos adversos

Los efectos adversos que se relacionan con el uso del alcohol se dividen en agudos y crónicos. La embriaguez aguda produce depresión extensa del SNC, y las personas presentan ataxia, deterioro del habla, vista borrosa y pérdida de memoria, similar a los síntomas de intoxicación ocasionados por otros sedantes-hipnóticos.

Cuando la depresión del SNC es grave, el resultado puede ser estupor y coma. La piel se encuentra fría y húmeda, la temperatura del cuerpo desciende y la frecuencia cardiaca aumenta. El tratamiento suele dirigirse a proporcionar respiración de apoyo, para que el cerebro se mantenga bien oxigenado. Aun en estado inconsciente, los tejidos corporales metabolizan el alcohol hasta que el nivel sanguíneo se encuentre fuera de peligro.

El consumo crónico de alcohol se relaciona con cambios progresivos en el funcionamiento celular. La elevación de los niveles de alcohol en la sangre durante mucho tiempo origina en última instancia tolerancia y dependencia física. El síndrome de abstinencia que acompaña a la adicción de alcohol es similar al descrito para otros sedantes-hipnóticos. Por otra parte, su uso crónico altera el metabolismo del cuerpo, en parte debido al desarrollo de nutrición deficiente o desnutrición. Las deficiencias en la nutrición y en vitaminas inducidas por alcohol generan varios trastornos neurológicos, como encefalopatía de Wernicke y psicosis de Korsakoff. Asimismo, la desnutrición y el alcohol contribuyen a la producción de hígado adiposo y de cirrosis hepática.

Precauciones y contraindicaciones

Por lo general, los síntomas de intoxicación con alcohol se asemejan a los que se relacionan con coma diabético, lesiones cefálicas y sobredosis de medicamentos (otros sedantes-hipnóticos). El paciente que parece estar embriagado debe permanecer para ser observado hasta que se realice un diagnóstico preciso. De ser posible, se determina el nivel de alcohol en sangre para confirmar el diagnóstico sospechado.

El alcohol nunca debe combinarse con otros medicamentos depresores del SNC. La potenciación ocurre con cualquier depresor de acción central, como los relajantes musculares, y los anestésicos, analgésicos y ansiolíticos. Se contraindica completamente en pacientes con enfermedad hepática o renal, úlceras, hiperacidez o epilepsia.

Embarazo

El consumo de alcohol durante el embarazo se ha relacionado con efectos fetales dañinos y debe evitarse durante este periodo, ya que el alcohol atraviesa con facilidad la placenta y se distribuye en todos los tejidos del feto. Los lactantes expuestos a niveles circulantes de alcohol en el útero muestran depresión en la respiración y los reflejos al nacer. Los lactantes hijos de madres alcohólicas suelen ser extraordinariamente pequeños, con frecuencia prematuros y tener retraso mental. No es raro que

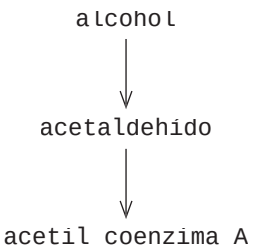
el recién nacido de una madre alcohólica sufra síntomas de abstinencia después del parto. El síndrome de alcoholismo fetal es el término que describe las anormalidades fetales, y que incluye coeficiente intelectual bajo, microcefalia y diversas anormalidades faciales.

Indicaciones clínicas

Cuando se aplica en la superficie de la piel, el alcohol produce un efecto de enfriamiento debido a la evaporación rápida. Por este motivo, se usa como baño de esponja para bajar la temperatura elevada. La aplicación de alcohol de 70% en la piel actúa como agente bactericida (desinfectante). Aunque su consumo tiene muy poco valor medicinal asociado, muchos de los remedios para los resfriados y los jarabes para la tos que se expenden sin receta médica contienen una cantidad importante de alcohol. Esto se debe a que, presente en estas preparaciones, es suficiente para producir sedación e hipnosis. Por consiguiente, el paciente puede estar expuesto a alcohol sin saberlo.

Disulfiram

El disulfiram es un medicamento que se utiliza para el tratamiento del alcoholismo crónico, ya que interfiere con el metabolismo del alcohol. A través de una serie de pasos, el alcohol se metaboliza a acetaldehído, y a continuación se convierte en la acetil coenzima A (CoA).



El disulfiram hace más lenta la conversión de acetaldehído a la acetil coenzima A. Por consiguiente, el acetaldehído se acumula en la sangre, y produce náuseas, vómito, cefalea e hipotensión, lo cual se conoce como reacción al disulfiram. Cualquier medicamento que se metabolice a través de una vía bioquímica similar, como el paraldehído, también ocasiona una reacción de disulfiram en presencia del disulfiram. Se instruye a los pacientes que toman este medicamento a no ingerir bebidas alcohólicas, incluidos jarabes para la tos, salsas preparadas con vino y bebidas fermentadas (como la sidra). Mientras el paciente esté tomando disulfiram, aun una cantidad pequeña de alcohol (1 onza) ocasionará efectos desagradables. De esta forma, la terapia con disulfiram actúa como disuasivo de reforzamiento del consumo de alcohol.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Cuál es la diferencia entre el sueño REM y el sueño NREM? _____
2. ¿Cuál es la diferencia entre un sedante y un hipnótico? _____
3. Explique el significado de *automatismo*. _____
4. Diga cuál es la diferencia entre los barbitúricos y los no barbitúricos. _____
5. ¿Qué significan las siglas GABA? _____

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Cuál es la indicación principal para el uso de sedantes e hipnóticos? _____
2. Explique el mecanismo de acción de los hipnóticos barbitúricos. ¿Cuáles son los principales sitios de acción en que producen este efecto? _____
3. Mencione las diferentes etapas del sueño y las características de cada una. _____
4. ¿Cómo alteran los barbitúricos el ciclo normal del sueño? _____
5. ¿Cuál es la importancia de la inducción enzimática que ocasionan los sedantes-hipnóticos? _____
6. ¿Cuáles son los efectos adversos de los barbitúricos? _____
7. ¿Cuál es el funcionamiento normal del GABA? _____
8. Explique el mecanismo de acción de los hipnóticos de benzodiacepina. _____
9. ¿Cómo alteran los hipnóticos de benzodiacepina el ciclo del sueño? _____
10. ¿Cuál es la diferencia principal entre el flurazepam y el triazolam? _____

11. ¿Cuáles son las ventajas de las benzodiacepinas respecto de los hipnóticos barbitúricos? _____

12. Mencione algunos de los efectos que produce el alcohol en los diferentes sistemas del cuerpo. _____

13. Explique cómo se usa el disulfiram en el tratamiento del alcoholismo y describa su reacción. _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Una mujer de 82 años ha estado tomando pastillas para dormir durante los últimos seis meses para conciliar el sueño. ¿Qué se le puede decir acerca del uso de los hipnóticos? _____

2. En ocasiones, cuando no puede conciliar el sueño, Juan, esposo de María, toma flurazepam. Ayer por la noche llegó tarde después de un banquete, en el que bebió de más. Como no se sentía cansado, tomó una cápsula de flurazepam porque al día siguiente debía levantarse temprano para una junta importante. A las 8 a.m., Juan estaba profundamente dormido y María no podía despertarlo. ¿Qué pudo haber sucedido? _____

3. En el consultorio médico, recibe una llamada del Sr. Smith, a quien recetaron disulfiram. Se queja de sentirse terrible y de haber estado vomitando. Afirma que se le congestionó el pecho y que para ello tomó una cucharada de jarabe para la tos, pero no cree que el vómito tenga algo que ver con el resfriado. ¿Qué piensa usted? _____

4. Un joven con antecedentes de abuso ocasional de sustancias, llega al médico, quejándose de no poder conciliar el sueño. El médico le receta un hipnótico que no puede volver a surtirse. ¿Cuál será el mejor para este paciente? _____

5. Mientras pasaba por un divorcio difícil, a José le recetaron 50 mg de butabarbital como auxiliar para el sueño. Después de una semana con este régimen, el butabarbital se torna menos eficaz, de modo que el médico aumentó la dosis a 75 mg por día. Después de cuatro semanas, José terminó la receta, y ahora no duerme bien por las pesadillas que tiene. El médico se rehúsa a renovar la receta para butabarbital, porque forma hábito. Mientras José tomaba el butabarbital, la *coumadina* que usa para trombosis al parecer disminuyó su efecto terapéutico. José tenía la boca seca y sensación de letargo.

a. ¿Por qué afectó el butabarbital a José de esa manera y por qué es importante que interrumpa la ingestión de ese medicamento? _____

b. ¿Por qué ayudaría a José cambiar a una benzodiacepina, como flurazepam? _____

c. Si José hubiera estado tomando *Tagamet* para una úlcera, ¿cómo habría afectado la dosificación del flurazepam? _____

De ser necesario, utilice los libros de consulta adecuados para responder las siguientes preguntas.

6. Juana es una alcohólica de 36 años de edad. En varias ocasiones ha intentado dejar de beber, sin éxito. Su médico decidió iniciar el tratamiento con disulfiram. ¿Qué se le debe decir a la paciente antes de que comience a tomar este medicamento? _____

7. Jorge es un varón sano de 29 años de edad que recientemente ha tenido problemas para conciliar el sueño. Su médico le recetó flurazepam de 30 mg. Jorge le comenta lo contento que está, puesto que podrá dormir bien por la noche. Trabaja en una oficina de mucho movimiento, y le preocupaba perder su trabajo debido a su reciente falta de energía. ¿Piensa que sea necesario comentar esto al médico? ¿Por qué? ¿Se debería cambiar el tratamiento? De ser así, ¿por cuál medicamento se debe cambiar? _____

8. Julia nunca ha tenido problemas para conciliar el sueño, sino hasta el mes pasado. Está viviendo momentos de tensión y le es difícil conciliar el sueño. Una vez que lo hace, suele dormir toda la noche. El prestador de cuidados médicos le recetó zolpidem de 5 mg, durante dos semanas. ¿Considera que la receta fue adecuada? ¿Por qué? _____



Conexión en Internet

Entre a la página de **MedicineNet** (http://www.medicinenet.com). Bajo *Diseases and Treatment* ("Enfermedades y tratamiento"), haga clic en la letra "A" y encuentre el tema *Alcohol, Pregnancy* ("Alcohol, embarazo"). En este encabezado, haga clic en *Fetal Alcohol Syndrome* ("Síndrome de alcoholismo fetal"). ¿Cómo se diagnostica este síndrome y cuáles son sus problemas, causas y características principales? De nuevo, bajo *Diseases and Treatment*, haga clic en *Sleep* ("Sueño") y explore los diversos encabezados que se relacionan con insomnio, roncar y apnea del sueño.

La **National Clearinghouse for Alcohol and Drug Information** (http://www.health.org) es otro dispositivo de búsqueda. Haga clic en *Alcohol and Drug Facts* ("Datos sobre alcohol y sustancias") y familiarícese con los temas y la información disponible, la cual tal vez le resulte útil para preparar informes sobre abuso de alcohol y cómo prevenirlo.

Lecturas adicionales

Ancoli-Israel, S. 1997. Sleep problems in older adults: Putting myths to bed. *Geriatrics* 52 (1):20.

Lewis, D. C. 1997. Alcoholism in the elderly. *Hospital Practice* 32 (3):211.

Mahowald, M. W. 1995. Initial evaluation of the patient with insomnia. *Hospital Medicine* 31 (2):50.

Mahowald, M. W. 1995. Update on treating insomnia. *Hospital Medicine* 31 (3):31.

Schneider, D. L. 2002. Insomnia: Safe and effective therapy for sleep problems in the older patient. *Geriatrics* 57 (5):24.

Warmer, T. M. 1995. New strategies for treating alcohol withdrawal syndrome. *Hospital Medicine* 31 (3):54.

capítulo

13

Antipsicóticos y ansiolíticos

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

acatisia: movimiento continuo del cuerpo en el que la persona está inquieta o camina de un lado a otro.

ansiolítico: medicamento que se usa para el tratamiento de neurosis y ansiedad.

antipsicótico: medicamento que se usa para el tratamiento de esquizofrenia y otros estados psicóticos.

aquietamiento: estado mental que se caracteriza por calma y apacibilidad.

discinesia tardía: movimientos involuntarios de los labios, la mandíbula, la lengua y las extremidades, inducidos por medicamentos.

esquizofrenia: forma principal de psicosis; el comportamiento es inadecuado.

neuroléptico: otro término para denotar a los antipsicóticos.

neurosis: conducta anormal que se caracteriza por aumento de la angustia, tensión y emocionalismo.

parkinsonismo: enfermedad o estado inducido por medicamentos que se caracteriza por rigidez muscular, temblores y alteraciones del movimiento.



Enfoque del capítulo

En este capítulo se describe la farmacología de los medicamentos que se utilizan para tratar algunas formas de enfermedad mental. Se explica cómo los antipsicóticos suprimen los síntomas de la esquizofrenia y de otros estados psicóticos, así como los diversos efectos adversos que producen estos medicamentos. También se explica la forma en que los ansiolíticos reducen el nerviosismo y el hiperemocionalismo que acompaña a varios estados neuróticos y se describe por qué estos mismos medicamentos son útiles para el tratamiento de convulsiones, espasticidad del músculo esquelético e insomnio.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo, será capaz de:

- nombrar tres tipos diferentes de antipsicóticos y describir sus principales efectos farmacológicos
- describir los efectos adversos comunes y los estados neurológicos específicos que causan los antipsicóticos
- explicar el mecanismo de acción y los usos de los ansiolíticos de benzodiacepina, y mencionar las cuatro regiones del sistema nervioso central en que ejercen sus acciones
- mencionar cinco efectos adversos relacionados con ansiolíticos

psicosis: forma de enfermedad mental que produce comportamiento extravagante y deterioro de la personalidad.

reacción distónica: reacción que se caracteriza por espasmos musculares, fasciculaciones, muecas faciales o tortícolis.

INTRODUCCIÓN

El término *enfermedad mental* se refiere a varias alteraciones emocionales y mentales que implican cambios anormales de la personalidad y de la conducta. Estos cambios pueden afectar la capacidad de comunicación con otras personas o la aptitud de funcionar en actividades normales.

TIPOS DE ENFERMEDAD MENTAL

Existen muchas y muy diversas formas de enfermedad mental, pero las dos categorías básicas son las psicosis y las neurosis. En ambas suele aumentar la estimulación del sistema nervioso central (SNC), que por lo general se manifiesta con hiperactividad, agitación, y en ocasiones con conductas violentas. Los medicamentos, que se conocen como tranquilizantes, se utilizan en el tratamiento de estos estados.
El **aquietamiento** es el estado mental que se caracteriza por calma y apacibilidad, pero sin sedación o confusión mental de importancia.

Psicosis

La **psicosis** es un trastorno mental que implica descompensación de la personalidad. Los patrones de pensamiento y las acciones físicas se presentan disociados de situaciones de la vida real. Las personas sufren pérdida de contacto con la realidad, y la conversación y comunicación normales quizá sean imposibles.

Las dos principales formas de psicosis son la esquizofrenia y la depresión grave. En la **esquizofrenia,** el individuo se retrae, su comportamiento es inadecuado y sumamente imprevisible, y en ocasiones se acompaña de delirio y alucinaciones. Algunos pacientes con esquizofrenia deben ser recluidos en una institución mental. El tratamiento requiere de la administración de una combinación de medicamentos y psicoterapia. Los medicamentos que se usan para tratar la psicosis reciben el nombre de antipsicóticos.

En la depresión grave se presentan alteraciones notables del estado de ánimo, en el que las personas sienten que todo está perdido. En el capítulo 14 se describe la depresión y su tratamiento.

Neurosis

Muchas situaciones en la vida provocan sentimientos de temor o ansiedad. El temor es un tipo particular de respuesta a un peligro conocido. El sistema nervioso simpático se activa, acompañado de otros cambios psicológicos. Para enfrentar estas situaciones, las personas superan el temor o evitan su causa. En cualquier caso, los cambios físicos y conductuales que se relacionan con el temor dejan de intervenir.

Descubrir que uno tiene un problema médico, o una enfermedad médica grave, suele causar angustia excesiva. Los conflictos psicológicos subconscientes, y otras situaciones emocionales, pueden generar ansiedad cuando se desconoce o se niega conscientemente la causa subyacente. Aunque no se conozca la causa de la ansiedad, se suscitan los mismos cambios psicológicos y conductuales que se generan en situaciones de temor. Además del aumento de los efectos simpáticos, también hay hiperexcitación de la formación reticular y la corteza, que en ocasiones interfieren con el sueño y el apetito. El incremento de la tensión y el tono del músculo esquelético contribuyen al cansancio y la fatiga.

La **neurosis** es, entonces, la acumulación de ansiedad y tensión que produce cambios emocionales y conducta anormal. El tratamiento requiere psicoterapia para determinar la causa de la ansiedad, y farmacoterapia para aliviar los síntomas de la ansiedad. Los medicamentos que se utilizan en el tratamiento de la neurosis o ansiedad se conocen como ansiolíticos.

ANTIPSICÓTICOS

Los **antipsicóticos**, que también reciben el nombre de **neurolépticos**, se administran para suprimir los síntomas de la esquizofrenia y de otros estados psicóticos. Los antipsicóticos tienen acción sedante en las regiones subcorticales del cerebro. El tálamo y el sistema límbico, que regulan el comportamiento, parecen ser los sitios principales de acción de los antipsicóticos.

La causa de la psicosis no siempre es clara. Sin embargo, al parecer se debe a una alteración del

funcionamiento de los neurotransmisores del cerebro. La dopamina resulta de importancia particular, y los medicamentos que bloquean o reducen los efectos de este neurotransmisor son eficaces para tratar la psicosis, en especial la esquizofrenia. En apariencia, en la psicosis hay exceso de actividad dopaminérgica. Se cree que el mecanismo de acción de los antipsicóticos hace intervenir la capacidad que tienen éstos de bloquear a los receptores de la dopamina, lo cual reduce la actividad dopaminérgica al evitar que la dopamina se una a sus receptores y los active.

La serotonina es otro neurotransmisor del cerebro que interviene en el comportamiento psicótico. Algunos de los antipsicóticos más nuevos tienen acciones que bloquean a los receptores de serotonina y se conocen como antipsicóticos "atípicos", porque sus principales acciones no afectan a la dopamina, como ocurre con la mayor parte de los antipsicóticos.

Existen varios tipos de medicamentos que se utilizan por sus efectos antipsicóticos. Anteriormente recibían el nombre de tranquilizantes principales, pero esta terminología dejó de ser popular. Las clases de antipsicóticos más importantes son las fenotiacinas, las butirofenonas, los tioxantenos y otros medicamentos relacionados.

Fenotiacinas

El término *fenotiacina* denota la estructura química básica de una gran cantidad de fármacos de estructura y acción farmacológica similares. Aunque algunos de ellos son más eficaces que otros, todos producen los mismos efectos farmacológicos. La primera fenotiacina, la clorpromacina, se descubrió al inicio de la década de 1950. Al cabo de unos cuantos años, la clorpromacina había revolucionado el tratamiento de la enfermedad mental. Muchos pacientes que antes se recluían en instituciones mentales podían regresar a casa y asumir funciones más activas en la sociedad. Al cabo de unos años, el número de pacientes en instituciones mentales se redujo a casi la mitad.

Las fenotiacinas son un grupo de medicamentos muy activos. Además de su efecto antipsicótico, son anticolinérgicos, antihistamínicos, de bloqueo alfa adrenérgico y antieméticos. Estos efectos adicionales permiten que las fenotiacinas se usen para el tratamiento de náuseas, vómito, prurito y algunas reacciones alérgicas. Se administran por vía oral (PO) y parenteral (IM e IV). Las dosis se deben adaptar de manera individual, pero para el tratamiento de la psicosis, la clorpromacina por vía oral suele fluctuar de 200 a 1 200 mg al día. En el cuadro 13:1, en la página 134, se presenta una lista de las fenotiacinas y sus principales usos.

Efectos antipsicóticos

Los principales efectos de los antipsicóticos son reducir la conducta extravagante, las alucinaciones y los trastornos de pensamiento irracional de la psicosis, sin deprimir de manera considerable otras funciones intelectuales. Por lo general se requieren una a dos semanas para que los efectos antipsicóticos se desarrollen plenamente. Si bien con farmacoterapia los pacientes suelen demostrar menos interés en el medio que los rodea y menos activación conductual, pueden llevar a cabo actividades cotidianas y comunicarse de manera más racional. Aunque la psicosis no se cura, con el medicamento correspondiente es posible controlarla de manera adecuada. Asimismo, con frecuencia los pacientes son más receptivos a la psicoterapia y a otras medidas terapéuticas.

Efectos adversos

Los efectos adversos comunes, como boca seca, estreñimiento, alteraciones visuales y sedación son ocasionados por la acción anticolinérgica y antihistamínica. Debido a que los antipsicóticos bloquean los efectos de la dopamina, es posible que se presenten varios efectos neurológicos secundarios en los que intervienen los ganglios basales. La dopamina funciona como neurotransmisor en los ganglios basales del cerebro, y éstos son importantes en la regulación del tono y movimiento del músculo esquelético (véase el capítulo 17).

El uso de fenotiacinas da por resultado tres estados neurológicos. Las **reacciones distónicas** se caracterizan por espasmos musculares, fasciculaciones, muecas faciales y tortícolis. La **acatisia** describe un movimiento continuo del cuerpo en el que la persona se encuentra inquieta y camina constantemente de un lado a otro. El **parkinsonismo**, que algunas veces recibe el nombre de síntomas extrapiramidales, implica rigidez muscular, temblores y otras alteraciones del movimiento. Reducir el medicamento, interrumpirlo o administrar anticolinérgicos de acción central suele mejorar estos tres estados neurológicos.

La **discinesia tardía**, el estado más grave que puede presentarse después de la terapia a largo plazo con antipsicóticos, implica movimientos involuntarios de los labios, la mandíbula, la lengua y las extremidades. Con frecuencia, los síntomas aparecen cuando se interrumpe el tratamiento con antipsicóticos, y se suprimen al restituir el medicamento o al incrementar la dosis. Sin embargo, esto empeora el estado. Los síntomas de la discinesia tardía a menudo son irreversibles y no responden al tratamiento.

Un estado grave y potencialmente fatal, el síndrome maligno neuroléptico (*neuroleptic malignant*

CUADRO 13:1 Antipsicóticos y sus principales usos clínicos

MEDICAMENTO	USO PRINCIPAL	LÍMITE COMÚN DE DOSIS DIARIA
Benzisoxasolas:		
risperidona	Antipsicótico	2–6 mg
Butirofenonas:		
haloperidol	Antipsicótico, antimaniaco	5–80 mg
Dibenzapinas:		
clozapina	Antipsicótico	12.5–450 mg
loxapina	Antipsicótico	20–250 mg
olanzapina	Antipsicótico	5–20 mg
quetiapina	Antipsicótico	50–750 mg
Dihidroindolonas:		
molindona	Antipsicótico	15–225 mg
Difenilbutilpiperidina:		
pimozida	Síndrome de Tourette	1–10 mg
Fenotiacinas:		
clorpromacina	Antipsicótico, antiemético	50–1 200 mg
proclorperacina	Antiemético	5–50 mg
prometacina	Antihistamínico (resfriados, mareo por movimiento)	25–50 mg
tioridacina	Antipsicótico	50–800 mg
trifluoperacina	Antipsicótico	5–60 mg
trifluprocmacina	Antipsicótico, antiemético	50–150 mg
Tioxantenos:		
tiotixeno	Antipsicótico	5–30 mg

syndrome, NMS), también relacionado con el uso de antipsicóticos, se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, catatonia (el paciente parece estar congelado) e inestabilidad del sistema nervioso autónomo. El tratamiento se requiere de inmediato e implica interrumpir la administración del antipsicótico y tratamiento sintomático de los síntomas.

La alergia a los medicamentos es una complicación rara, pero potencialmente peligrosa, del tratamiento con fenotiacinas. Por lo general, los síntomas alérgicos consisten en exantema y fotosensibilidad de la piel, trastornos hemáticos y toxicidad hepática (ictericia colestásica). Entre otros efectos adversos se encuentran pigmentación de la piel, depósitos oculares (cristalino y córnea) y varias alteraciones endocrinas.

Butirofenonas

Las butirofenonas son un grupo de compuestos que difieren de las fenotiacinas desde el punto de vista químico, pero que producen el mismo tipo de efectos antipsicóticos. El haloperidol es el principal medicamento de este grupo.

Acciones

Miligramo por miligramo, las butirofenonas son más potentes que las fenotiacinas. La dosis oral ordinaria de haloperidol es de 2 a 15 mg al día. Las butirofenonas producen menos efectos periféricos (bloqueo adrenérgico, anticolinérgico y antihistamínico), pero mayores alteraciones del movimiento. El haloperidol es especialmente útil en el tratamiento de pacientes muy agitados y maniacos.

Efectos adversos

Los efectos adversos de las butirofenonas son similares a las de las fenotiacinas. Sin embargo, hay mayor incidencia de síntomas extrapiramidales con las primeras.

Tioxantenos

Los tioxantenos tienen estructuras químicas muy similares a las de las fenotiacinas. Igual que las fenotiacinas y las butirofenonas, los tioxantenos ejercen efectos antipsicóticos al bloquear la dopamina en el cerebro. El tioxanteno más importante es el tiotixeno.

Acciones

Se dice que los tioxantenos ejercen una acción más selectiva que otros antipsicóticos, porque no suelen producir tantos efectos farmacológicos (sedación o inhibición de la acetilcolina, norepinefrina e histamina) como las fenotiacinas y butirofenonas.

Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes de los tioxantenos incluyen somnolencia e hipotensión ortostática. Los pacientes que se vuelven alérgicos a estos medicamentos pueden desarrollar dermatitis, ictericia obstructiva o trastornos hemáticos (anemia y leucopenia). Igual que otros antipsicóticos, los tioxantenos pueden causar síntomas parkinsonianos y otras alteraciones del movimiento.

Otros antipsicóticos

Cada vez es mayor el número de medicamentos químicos que producen efectos farmacológicos y adversos, similares a los de las fenotiacinas. A continuación se describen sus características principales. En términos generales, debe asumirse que las propiedades farmacológicas son similares a las de las fenotiacinas, a menos de que se indique lo contrario.

Loxapina

La loxapina es varias veces más potente que la clorpromacina, y sin embargo produce efectos similares. Los efectos de sedación e hipotensivos son semejantes a los de las fenotiacinas.

Molindona

La molindona es muy similar a la loxapina en potencia, farmacología y efectos adversos.

Clozapina

Este fármaco de baja potencia se clasifica como "atípico". Atípico denota al mecanismo antipsicótico de acción que bloquea tanto a los receptores en el cerebro como a los receptores de la dopamina. La clozapina tiene una importante actividad bloqueadora de receptores de serotonina. La sedación, hipotensión y efectos anticolinérgicos son prominentes. Se le ha relacionado con disminución de la cantidad de granulocitos, y por lo general se requieren recuentos sanguíneos semanales. A diferencia de la mayor parte de los demás medicamentos, no causa efectos extrapiramidales, como parkinsonismo o discinesia tardía.

Risperidona

La risperidona es un antipsicótico "atípico" con buena actividad bloqueadora de receptores contra la dopamina y la serotonina. Los efectos de sedación, hipotensión y anticolinérgicos son bajos. Es posible que con dosis más elevadas se presenten efectos extrapiramidales.

Pimozida

La pimozida es un antipsicótico que se acompaña de una alta incidencia de efectos extrapiramidales. Su uso principal es en el tratamiento del *síndrome de Gilles de la Tourette* (trastorno de Tourette), en el cual hay anormalidades motoras, como tics y arranques de lenguaje inapropiado (obsceno). La pimozida también se ha relacionado con incidencia de arritmias cardiacas y tiene el potencial de causar muerte repentina.

Olanzapina

Este nuevo derivado de la dibenzapina causa pocos o ningún síntoma extrapiramidal. Igual que la clozapina, el efecto antipsicótico se debe al antagonismo de los receptores de dopamina y serotonina en el cerebro. El medicamento se administra en un horario de una vez al día, sin importar la hora de las comidas. Las reacciones adversas más comunes que acompañan a su uso son boca seca, somnolencia, mareo, estreñimiento y aumento ponderal.



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Vigilar frecuentemente los signos vitales y la respuesta del paciente cuando se administren estos medicamentos en forma parenteral, sobre todo la presión arterial y la actividad cardiaca.

Explicar al paciente los efectos secundarios comunes: boca seca, sedación, somnolencia, mareo, vista borrosa.

Instruir al paciente que informe si ocurren temblores, rigidez muscular, fiebre, alteraciones del movimiento, alteraciones visuales, debilidad excesiva o sensación de desmayo, y dificultades con la micción y la defecación.

Informar al paciente que no debe tomar otros medicamentos, a menos de que los haya aprobado el médico o farmacéutico, ya que con los antipsicóticos hay muchas interacciones farmacológicas.

Precauciones y contraindicaciones

Embarazo

La mayor parte de los antipsicóticos han recibido categoría B o C de embarazo por parte de la Food and Drug Administration (FDA), y unos cuantos no han sido clasificados. Como siempre, el uso de medicamentos durante el embarazo debe evitarse en lo posible y sólo utilizarse cuando los beneficios excedan a los riesgos.

Interacciones farmacológicas

Como se mencionó, los antipsicóticos producen efectos anticolinérgicos, de bloqueo alfa, antihistamínicos y depresores del sistema nervioso central (SNC). Por consiguiente, interactúan con otros medicamentos que también producen estos efectos farmacológicos.

Los anticolinérgicos (similares a la atropina) disminuyen la actividad de las vías urinaria e intestinal, y aumentan la actividad cardiaca. También tienden a producir depresión del SNC y alteraciones mentales, sobre todo en los ancianos. Debe recordarse, asimismo, que los anticolinérgicos *se contraindican* o se usan con precaución en personas con glaucoma, hipertrofia de la próstata y obstrucción urinaria e intestinal (véase el capítulo 7).

Muchos antihistamínicos también tienen actividad anticolinérgica y causan sedación. En consecuencia, otros anticolinérgicos que se toman con antipsicóticos incrementan la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas anticolinérgicas.

La actividad de bloqueo alfa (bloqueo de los efectos de la norepinefrina y la epinefrina) reduce la presión arterial. Las personas que toman bloqueadores alfa para hipertensión, o cualquier otro antihipertensivo, pueden experimentar hipotensión, hipotensión ortostática, desmayo y otros efectos adversos del bloqueo alfa (véase el capítulo 6).

Los efectos depresores del SNC de los antipsicóticos aumentan con los demás medicamentos que también producen sedación, hipnosis y depresión, como alcohol, barbitúricos, benzodiacepinas, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, anticolinérgicos y narcóticos. Si se toman juntos, estos medicamentos pueden causar depresión excesiva del SNC y dar por resultado coma, depresión respiratoria o paro respiratorio, y la muerte.

Ansiolíticos

La ansiedad o angustia, la tensión y el nerviosismo son efectos resultantes de la incertidumbre y de diversas situaciones que se interpretan como una amenaza o como potencialmente peligrosas. Los peligros percibidos pueden ser reales u obedecer a inseguridades personales o conflictos psicológicos inconscientes. Los cambios fisiológicos y conductuales, como temblores, sudación, náuseas, pérdida de apetito, latidos cardiacos rápidos y emoción, son producto de la activación del sistema nervioso simpático y áreas del cerebro, como el sistema límbico, que controla y regula las emociones y el comportamiento.

Cuando el estado de ansiedad se prolonga, ocurren importantes cambios conductuales y emocionales, que pueden dar lugar a un tipo de enfermedad mental la cual recibe el nombre de neurosis. Los **ansiolíticos** se utilizan para calmar a los individuos y disminuir los aspectos poco placenteros de la angustia y el comportamiento neurótico. Los ansiolíticos de benzodiacepina se usan además como sedantes, hipnóticos, anticonvulsivos y relajantes del músculo esquelético.

Benzodiacepinas

Los ansiolíticos más importantes pertenecen a una clase química que se conoce como benzodiacepinas. El diazepam y el clordiazepóxido son las benzodiacepinas que se han usado durante más de 40 años. En el cuadro 13:2 se presentan otras benzodiacepinas de introducción más reciente.

CUADRO 13:2 Ansiolíticos de benzodiacepina

MEDICAMENTO	USO PRINCIPAL	DOSIS ORDINARIA
De acción prolongada:		
clordiazepóxido	Ansiolítico, abstención de alcohol	5 a 10 mg, tid
clonazepam	Anticonvulsivo	0.5 mg, tid
clorazepato	Ansiolítico	7.5 mg, tid
diazepam	Ansiolítico, medicamento preoperatorio, abstención de alcohol, relajante muscular	2 a 10 mg, tid
flurazepam	Hipnótico	15 a 30 mg, al acostarse
prazepam	Ansiolítico	10 mg, tid
De acción corta:		
alprazolam	Ansiolítico	0.25 a 0.5 mg, tid
halazepam	Ansiolítico	30 mg, tid
lorazepam	Ansiolítico	0.5 a 1.0 mg, tid
oxazepam	Ansiolítico	15 a 30 mg, tid
temazepam	Hipnótico	15 a 30 mg, al acostarse
triazolam	Hipnótico	0.25 a 0.5, al acostarse

Mecanismo de acción

Las benzodiacepinas reducen la excitabilidad y la actividad funcional de regiones específicas del cerebro y de la médula espinal. El ácido gamma aminobutírico (*gamma-aminobutyric acid*, GABA) es un neurotransmisor inhibidor del SNC, que cuando se libera de las terminaciones nerviosas se une a los receptores (conocidos como receptores de GABA), que se localizan en las membranas de otras neuronas. Al parecer, el GABA permite que pasen más iones de cloruro (Cl^-) a las neuronas, lo cual aumenta la carga negativa de su interior (hiperpolarización). La hiperpolarización de la neurona reduce la excitabilidad neuronal y, por consiguiente, produce un efecto depresor en esas neuronas.

Las benzodiacepinas se unen también a las membranas neuronales en los sitios receptores (conocidos como receptores de benzodiacepinas), que en realidad forman parte de los receptores del GABA. Cuando el GABA y la benzodiacepina se unen a sus receptores, pasan más iones de cloruro a la neurona que cuando el GABA se une solo. En consecuencia, se produce mayor grado de hiperpolarización y depresión neuronal. Dicho sencillamente, se cree que las benzodiacepinas aumentan las acciones inhibidoras del GABA, lo cual da por resultado menor actividad (depresión) de regiones específicas del sistema nervioso central.

Sitios de acción

Existen cuatro principales regiones del SNC donde las benzodiacepinas ejercen sus efectos depresores: el sistema límbico, la formación reticular, la corteza cerebral y la médula espinal. Las funciones más importantes de estas áreas se describieron en el capítulo 11.

El sistema límbico participa en la regulación de las respuestas emocionales y conductuales. Cualquier situación emocional, o que ocasione angustia, incrementa la actividad de este sistema. Normalmente, el GABA funciona para inhibir el exceso de estimulación del sistema límbico. Cuando la angustia es excesiva y contribuye a un comportamiento neurótico, se recetan benzodiacepinas para disminuir la actividad del sistema límbico. Por lo general, las personas ansiosas se calman, se vuelven menos emocionales y se encuentran en mejor estado mental para enfrentar las situaciones que les producen ansiedad. Éste es el efecto ansiolítico.

La formación reticular regula el grado de agudeza mental y vigilia. Las anfetaminas y otros estimulantes

del SNC aumentan la actividad de la norepinefrina en la formación reticular, lo cual incrementa el estado de vigilia y causa hiperactividad. En condiciones normales, el GABA disminuye la actividad de la formación reticular. Las benzodiacepinas, que incrementan la actividad inhibidora del GABA, se usan para producir sedación e hipnosis (sueño). Algunas de las benzodiacepinas que se describieron en el capítulo 12 se usan principalmente como sedantes e hipnóticos.

El exceso de estimulación de la corteza cerebral puede originar convulsiones y otros tipos de episodios. Cuando se administran benzodiacepinas por vía parenteral ejercen un efecto anticonvulsivo en la corteza cerebral, y son muy eficaces para detener las convulsiones. Se cree que ejercen el efecto anticonvulsivo al aumentar las acciones inhibidoras del GABA. El diazepam y el clonazepam son las benzodiacepinas que se consideran fármacos de elección para detener las convulsiones.

El GABA desempeña una función importante en la médula espinal, pues ayuda a regular el grado del tono del músculo esquelético y la capacidad de respuesta a los reflejos espinales, que también mantienen la actividad del músculo esquelético. Las benzodiacepinas reducen el tono del músculo esquelético al aumentar las acciones inhibidoras del GABA. La relajación de este último es útil para el tratamiento de lesiones dorsales, lesiones de la médula espinal, distrofia muscular y parálisis cerebral, casos en los que suele haber espasticidad muscular. También se cree que la relajación del músculo esquelético contribuye a los efectos ansiolíticos, debido a que el aumento de la tensión muscular es un hallazgo común en personas ansiosas.

Farmacocinética

Las benzodiacepinas se absorben bien del conducto GI y la administración oral es la vía normal. Cuando se necesita una respuesta rápida, también pueden administrarse diazepam, clordiazepóxido y lorazepam por vía IM o IV. Las principales diferencias entre las diversas benzodiacepinas radican en su duración de acción, y se dividen en dos grupos: las de acción prolongada y las de acción corta (cuadro 13:2).

Las benzodiacepinas de acción prolongada tienen vida media de más de 20 horas. Asimismo, cuando son metabolizadas por el hígado, forman metabolitos activos que por lo general tienen vida media larga. Cuando se toman diariamente, estos medicamentos producen efectos de varios días de duración, debido a la acumulación de metabolitos activos en el cuerpo. Con el tiempo, los metabolitos activos se conjugan con el ácido glucurónico, paso que los inactiva y que permite que sean eliminados en la orina.

Las benzodiacepinas de acción corta tienen vida media de cinco a 20 horas. No forman metabolitos activos, o si lo hacen, éstos no contribuyen de manera significativa al efecto farmacológico.

Indicaciones clínicas

Los ansiolíticos se usan para aliviar la tensión nerviosa y la angustia que ocasionan las neurosis y otras situaciones de la vida. Calman y relajan al paciente sin sedarlo excesivamente. Este estado mental es deseable antes de cirugía, y por ello se usan ansiolíticos de manera amplia como medicamentos preoperatorios. También se administran para producir relajación del músculo esquelético en varias alteraciones del mismo, como anticonvulsivos y antiepilépticos, y como sedantes e hipnóticos. El diazepam y el clordiazepóxido se usan también en la abstinencia de alcohol, porque previenen el síndrome de abstinencia y sirven de auxiliares en el tratamiento del alcoholismo.

Efectos adversos

Los efectos secundarios más frecuentes son somnolencia, confusión, ataxia, alteraciones menores GI (náuseas y estreñimiento) y exantemas. Debe advertirse al paciente que su rendimiento para operar máquinas puede alterarse, sobre todo al conducir automóvil.

Los ancianos son más susceptibles a los efectos depresores del SNC de estos medicamentos. Entre otros efectos adversos, aunque son menos frecuentes, se encuentran irregularidades menstruales, cambios en la libido, agranulocitosis y cambios en el funcionamiento hepático.

El uso excesivo de benzodiacepinas se ha relacionado también con amnesia retrógrada (interferencia de la memoria bajo la influencia de un medicamento) y cambios psicóticos. Los efectos



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Vigilar los signos vitales y la respuesta del paciente durante la administración parenteral.

Explicar al paciente los efectos secundarios comunes: sedación, boca seca, confusión mental y alteraciones GI.

Advertir al paciente que no debe conducir ni intentar actividades peligrosas mientras se encuentre en tratamiento.

Advertirle que no debe consumir alcohol, barbitúricos ni otros depresores del SNC, a menos de que tenga autorización de su médico.

Instruir al paciente a que informe si tiene sedación excesiva, alteraciones mentales o pérdida de memoria.

psiquiátricos han implicado, en algunos casos, comportamiento agresivo que da por resultado actos violentos.

Dependencia farmacológica

Cada vez se reconoce más la posibilidad que tienen los pacientes de volverse dependientes de los ansiolíticos. Esta dependencia adopta la forma de hábito, más que de adicción física, y el problema se presenta con pacientes que han estado tomando un ansiolítico por mucho tiempo y cuyo uso se terminó de manera abrupta. Un aspecto importante por recordar es que los ansiolíticos no son curativos, ya que sólo mitigan los síntomas y ayudan a los pacientes a seguir adelante hasta que la causa real de la angustia se descubra y se elimine. Con demasiada frecuencia, los ansiolíticos son una muleta para evitar las incomodidades de la tensión o de la infelicidad personal.

El abuso de las benzodiacepinas de manera periódica con dosis mayores que las terapéuticas se acompaña del desarrollo de adicción física. El síndrome de abstinencia no suele ser tan grave como con los barbitúricos. Asimismo, la reacción de abstinencia con medicamento de acción prolongada quizá no ocurra sino hasta siete a 10 días después de que finalice su uso. En el caso de las benzodiacepinas de acción prolongada también puede tomar una a dos semanas eliminar del cuerpo todo el medicamento y los metabolitos activos.

Precauciones y contraindicaciones

Embarazo

Las benzodiacepinas que se utilizan para el tratamiento de la angustia han recibido categoría D del embarazo, y deben evitarse durante el mismo.

Interacciones farmacológicas

Con otros depresores del SNC, como barbitúricos, y en particular alcohol, ocurren efectos acumulativos. Han habido varios casos de coma y de daño cerebral permanente después de la ingestión simultánea de diazepam y alcohol.

La cimetidina inhibe a las enzimas metabolizadoras microsómicas y se ha demostrado que también inhibe el metabolismo del diazepam y de otras benzodiacepinas. Cuando se toman juntas, los efectos de las benzodiacepinas se incrementan y prolongan.

Uso de flumazenil

El flumazenil es un antagonista de los receptores de benzodiacepina que se administra por vía IV para revertir los efectos depresores de las benzodiacepinas. Puede usarse en el tratamiento de sobredosis de benzodiacepinas para antagonizar los efectos de depresión excesiva respiratoria y del SNC. El flumazenil también se utiliza en casos en que se ha administrado una de las benzodiacepinas para inducir anestesia. El midazolam es un anestésico inyectable de benzodiacepina (véase el capítulo 18) que se usa con frecuencia para inducir anestesia general o para procedimientos médicos breves, como endoscopia, en los que se desea un estado de "sedación consciente". En dicho estado el paciente está despierto pero sedado, al punto en que los procedimientos desagradables pueden realizarse sin incomodidad. El flumazenil se usa entonces para revertir los efectos del midazolam, una vez que se completa el procedimiento.

En personas dependientes de las benzodiacepinas (uso o abuso crónico), el flumazenil precipita la reacción de abstinencia, y en algunos casos ocasiona convulsiones.

Azapironas

Las azapironas son una nueva clase de ansiolíticos que también producen efectos depresores. El primero y, en la actualidad, el único medicamento de esta clase que se expende en el mercado es la buspirona, que se usa principalmente como ansiolítico. Pese a no estar esclarecido su mecanismo de acción, al parecer la buspirona produce efecto ansiolítico al actuar en los receptores de serotonina, la cual es un neurotransmisor en el cerebro que participa en la regulación de la ansiedad. Los niveles elevados de serotonina aumentan la ansiedad. La buspirona aminora la actividad de la serotonina y el nivel de ansiedad al unirse a ciertos receptores de serotonina.

En comparación con las benzodiacepinas, la buspirona no tiene propiedades sedantes, anticonvulsivas ni de relajantes del músculo esquelético. En la actualidad se considera que el potencial de tolerancia y dependencia al medicamento es muy bajo. Entre los efectos adversos comunes se encuentran mareo, aturdimiento, exantema y fatiga.

Por lo general, la buspirona se tolera bien y al parecer hay pocas contraindicaciones para su uso. Sirve como alternativa adecuada de las benzodiacepinas, sobre todo cuando los problemas de dependencia a medicamentos y el abuso de éstos son motivo de preocupación.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Explique los términos *psicosis* y *neurosis*. _____

2. ¿Cuál es la diferencia entre temor y ansiedad? _____

3. Defina el término *aquietamiento*. _____

Relacione la descripción en la columna izquierda con el término adecuado de la columna derecha.

___ **4.** Estado que se caracteriza por rigidez muscular, temblores y alteraciones del movimiento.

___ **5.** Forma importante de psicosis.

___ **6.** Estado que ocasiona que las personas tengan movimiento continuo del cuerpo.

___ **7.** Movimientos involuntarios de labios, maxilar, lengua y extremidades, inducidos por fármacos.

___ **8.** Medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la esquizofrenia.

___ **9.** Medicamentos que se utilizan para calmar y reducir el nerviosismo excesivo.

___ **10.** Neurotransmisor inhibidor en el sistema nervioso central.

a. acatisia
b. ansiolíticos
c. antipsicóticos
d. GABA
e. parkinsonismo
f. discinesia tardía
g. esquizofrenia

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Mencione los dos tipos principales de psicosis. _____

2. ¿Cuál es el mecanismo de acción de los antipsicóticos? _____

3. Mencione las tres principales clases de antipsicóticos y proporcione un ejemplo de cada uno. _____

4. ¿Cuáles son las propiedades farmacológicas de las fenotiacinas y cómo se relacionan con su uso clínico y efectos adversos? _____

5. Describa algunos de los efectos adversos más graves de las fenotiacinas. _____

6. Mencione los principales sitios de acción de las benzodiacepinas y los efectos clínicos que se producen en cada sitio. _____

7. Describa los usos clínicos del diazepam. _____

8. Mencione los efectos adversos y las interacciones farmacológicas que pueden ocurrir con los ansiolíticos. _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Identifique el medicamento adecuado para el tratamiento de cada paciente adulto descrito.
   - **a.** La paciente A ha sido diagnosticada como maniaca depresiva y fue traída a la sala de urgencias (*emergency room*, ER) en estado de agitación extrema.
   - **b.** El paciente B se encuentra en cuidados intensivos después de un episodio de delirio y alucinaciones extrañas.
   - **c.** El paciente C ha sufrido ansiedad grave desde que se le diagnosticó una enfermedad terminal.
   - **d.** La paciente D presenta síndrome de Tourette no controlado.
   - **e.** El paciente E acaba de ser traído a la sala de urgencias con convulsiones epilépticas tonicoclónicas generalizadas en progreso.
   - **f.** El paciente F está programado para cirugía cardiaca para mañana y presenta angustia prequirúrgica.
   - **g.** El paciente G se halla bajo abstinencia de alcohol en la unidad de desintoxicación del hospital de la Administración de Veteranos Estadounidenses.
2. Se sospecha que cada uno de los siguientes pacientes tuvo efectos adversos al medicamento que se les recetó para psicosis o neurosis. Identifique el tipo de medicamento que tal vez se usó en cada caso.
   - **a.** La paciente A tiene la boca seca, estreñimiento y espasmos musculares.
   - **b.** El paciente B se presentó con hipotensión ortostática y se queja de somnolencia excesiva.
   - **c.** El paciente C señala exantema, náuseas, somnolencia, confusión y deficiencias en la coordinación (ataxia).
   - **d.** La paciente D muestra fiebre de alto grado y al parecer no puede moverse.

Utilice los libros de consulta adecuados para responder las siguientes preguntas.

3. ¿Cuál es la dosis estándar de la clozapina? _____

4. ¿Cuál es el programa de dosificación estándar de la tioridacina cuando se usa para un adulto con manifestaciones psicóticas?

5. **a.** ¿Cuál es el programa de dosificación estándar de la pimozida?

b. Cristóbal pesa 30 kg. ¿Cuál es la dosis máxima de pimozida que debe recibir?

c. Jacobo pesa 89.8 kg. ¿Cuál es la dosis máxima para él?



Conexión en Internet

Entre a la página de **MedicineNet**, en (http://www.medicine net.com). Bajo *Diseases and Treatment* ("Enfermedades y tratamiento"), haga clic en la letra "A". Encuentre *Anxiety [Panic Disorder])* ("Ansiedad [Trastorno del pánico]") y lea la información proporcionada. También haga clic en la letra "P", busque *Psychosis* y lea la información sobre esta enfermedad y su tratamiento.

Lecturas adicionales

Benzodiazepines: How safe are they. 1996. *Emergency Medicine* 28 (9):62.

Bottom, T. N. 2002. Neuroleptic malignant syndrome: A brief review. *Hospital Physician* 38 (3): 58.

Dossey, B. 1996. Help your patient break free from anxiety. *Nursing* 26 (10):52.

Dugue, M., and Neugroschl, J. 2002. Anxiety disorders: Helping patients regain stability and calm. *Geriatrics* 57 (8): 27.

Eison, M. S. 1990. Azapirones: Mechanism of action in anxiety and depression. *Drug Therapy Supplement* Aug:3.

Feighmer, J. P., and Boyer, W. F. 1990. Buspirone in the treatment of depression. *Drug Therapy Supplement* Aug:9.

Flaum, M. 1996. Making sense of schizophrenia. *Hospital Practice* 31 (11):51.

Katerndahl, D. A. 1995. Streamlining your approach to panic disorder. *Hospital Medicine* 31 (10):27.

capítulo

14

Antidepresivos, estimulantes psicomotores y litio

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

depresión: estado mental que se caracteriza por desánimo, con sentimientos de frustración y desesperación.

depresión endógena: forma de depresión más grave, que por lo general requiere psicoterapia y farmacoterapia.

depresión exógena o reactiva: depresión causada por factores externos; no es tan grave como la endógena.

estimulante psicomotor: anfetamina o medicamento relacionado que aumenta la actividad física y mental.

litio: elemento similar al sodio que se usa en el tratamiento de la manía y el trastorno del estado de ánimo bipolar.

manía: estado mental de excitación, hiperactividad y elevación excesiva del estado de ánimo.

monoaminooxidasa (MAO): enzima que inactiva a la norepinefrina y la serotonina.

Teoría de las Monoaminas de la Depresión Mental: teoría de acuerdo con la cual la depresión mental es resultado de niveles bajos de norepinefrina y serotonina (monoaminas) en el cerebro.



Enfoque del capítulo

En este capítulo se describe la farmacología de los medicamentos que se utilizan para tratar la depresión y otros trastornos del estado de ánimo. Se explica cómo estos medicamentos alteran los niveles de ciertos neurotransmisores en el cerebro y la forma en que estas acciones se relacionan con la Teoría de las Monoaminas de la Depresión Mental.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo, será capaz de:

- describir cómo los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO), los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina actúan para proporcionar alivio de la depresión mental
- nombrar dos inhibidores de la MAO y describir sus efectos adversos, así como las restricciones en la dieta que se relacionan con estos medicamentos
- explicar los principales efectos farmacológicos que producen los antidepresivos, y describir sus efectos adversos
- describir el uso de estimulantes psicomotores en el tratamiento de la narcolepsia, del síndrome hipercinético y de la obesidad
- explicar el uso de litio en casos de manía, y los efectos adversos relacionados con su uso

INTRODUCCIÓN

La depresión mental es una enfermedad común que afecta a la mayoría de las personas en un momento u otro de su vida. Durante la **depresión** se presentan cambios en el estado de ánimo y el comportamiento, junto con sentimiento de frustración y desesperación. La disminución del apetito y la dificultad para conciliar el sueño también son signos comunes. Los individuos deprimidos parecen incapaces de enfrentar las exigencias o tensiones de vivir. En los casos graves, cuando la persona siente que no hay escape, es posible que piense en el suicidio como una solución aceptable. El reconocimiento y tratamiento tempranos de la depresión son esenciales para prevenir consecuencias graves.

Tipos de depresión

Existen varios tipos diferentes de depresión. La depresión que es ocasionada por factores externos (muerte o desempleo) se conoce como **depresión exógena** o **reactiva**. Por lo general hay un periodo de choque y depresión, seguido de una etapa de reajuste y de resolución de que la vida debe continuar. En este sentido, la depresión reactiva cede por sí misma y no suele requerir farmacoterapia. El amor y la comprensión de la familia o los amigos brindan el apoyo que la persona necesita durante la crisis.

El segundo tipo de depresión recibe el nombre de **depresión endógena**, y con frecuencia es más grave y requiere psicoterapia y farmacoterapia. Este tipo de depresión se origina en el interior de la persona y quizá no se relacione con causas que se reconozcan fácilmente. Se cree que las alteraciones y adaptaciones psicológicas deficientes o los defectos bioquímicos son factores que intervienen. En el transcurso de la vida, pueden suscitarse en intervalos episodios de depresión endógena.

En algunos casos hay periodos alternos de hiperexcitabilidad y exaltación que se conocen como manía. Los individuos que presentan estos ciclos alternantes de depresión y manía se califican como maniacodepresivos. Otro término para denotar esta situación es el de trastorno bipolar del estado de ánimo.

Medicamentos que se usan para tratar la depresión

Un avance importante para comprender la depresión ocurrió con el descubrimiento de que los niveles de norepinefrina y serotonina (5-HT) en el cerebro influyen en el comportamiento mental. Los niveles bajos de norepinefrina o serotonina, o ambos, se relacionan con depresión mental, en tanto que los niveles altos de norepinefrina o serotonina, o ambos, pueden intervenir en la manía. Este concepto que implica la participación de la norepinefrina y la serotonina (las cuales se conocen químicamente como monoaminas) recibe el nombre de **Teoría de las Monoaminas de la Depresión Mental**.

Los medicamentos que incrementan los niveles de norepinefrina o serotonina en el cerebro se conocen como antidepresivos, y son útiles para el tratamiento de la depresión mental. Las clases más importantes de antidepresivos incluyen a los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), a los antidepresivos tricíclicos (ADT) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI).

Por lo general, los estimulantes psicomotores son anfetaminas o medicamentos similares a éstas que producen estimulación generalizada del SNC, como aumentos en el estado de vigilia y la agudeza mental. Estos medicamentos no son antidepresivos auténticos y tienen usos terapéuticos limitados.

El litio se conoce como estabilizador del estado de ánimo y se usa para el tratamiento de personas con alteraciones amplias de su estado de ánimo, con manía o con ciclos alternantes de depresión y manía (trastornos del estado de ánimo bipolar).

Inhibidores de la monoaminooxidasa

La **monoaminooxidasa (MAO)** es una enzima que se encuentra en la mayor parte de las células del cuerpo, pero sobre todo en las terminaciones nerviosas adrenérgicas. El funcionamiento normal de la MAO consiste en descomponer la norepinefrina y la serotonina en metabolitos que puedan eliminarse por los riñones. La MAO evita la acumulación excesiva de los niveles de norepinefrina y serotonina en el cerebro y otros tejidos corporales.

Al parecer, en la depresión mental ocurre en el cerebro disminución anormal de los niveles de norepinefrina y serotonina. Los medicamentos que inhiben o bloquean la MAO se conocen como

inhibidores de la MAO. Al inhibir dicha enzima, reducen las cantidades de norepinefrina y serotonina que se destruyen. Por consiguiente, los inhibidores de la MAO permiten que se incrementen en el cerebro los niveles de norepinefrina y serotonina, lo cual se acompaña de mejoría clínica de la depresión. Los inhibidores de la MAO requieren dos a cuatro semanas para producir su efecto máximo. Después de una semana o más de tratamiento, suele mejorar el apetito y el sueño, seguidos de elevación del estado de ánimo y mejoría general del estado mental. Estos efectos continúan durante unas dos semanas después de que concluye el tratamiento.

Los inhibidores de la MAO participan en muchas interacciones farmacológicas. Se debe ser precavido si se suministran otros medicamentos, sobre todo si son antidepresivos, durante la administración de inhibidores de la MAO y mientras éstos permanecen en el sistema, ya que es posible que se susciten interacciones graves.

Restricciones en la dieta

Una de las principales desventajas de la terapia con inhibidores de la MAO son las restricciones en la dieta. Muchos alimentos contienen una sustancia que se conoce como tiramina, que libera norepinefrina de los gránulos de almacenamiento que se localizan en las terminaciones nerviosas adrenérgicas. Cuando se inhibe la MAO, la tiramina libera masivamente norepinefrina, lo cual produce graves consecuencias, como crisis hipertensiva o apoplejía. Entre los alimentos que normalmente contienen tiramina se encuentran el vino, la cerveza, el arenque y ciertos quesos. Además, hay otros medicamentos simpáticos que se utilizan en el tratamiento de los síntomas del resfriado (anticongestionantes y broncodilatadores) que interactúan con los inhibidores de la MAO y potencian los efectos de los agentes simpáticos. Los pacientes que reciben inhibidores de la MAO deben recibir instrucciones detalladas respecto de los alimentos y medicamentos que deberán evitar. En el cuadro 14:1 se presenta una lista de los inhibidores de la MAO de uso más frecuente.

Efectos adversos

Al parecer, los inhibidores de la MAO que son capaces de producir una amplia variedad de efectos adversos, interfieren con la transmisión nerviosa en los ganglios autónomos. En consecuencia, muchos de los efectos adversos son similares a los que producen los bloqueadores ganglionares. Los resultados secundarios del bloqueo ganglionar incluyen hipotensión ortostática, boca seca, estreñimiento, retención urinaria, vista borrosa e impotencia en varones. Los inhibidores de la MAO ocasionan estimulación del sistema nervioso central (SNC) que da por resultado insomnio, temblores o convulsiones. Además, en ocasiones causan un tipo de daño hepático que puede ser fatal. Debido a la elevada incidencia de efectos adversos, muchos médicos creen que estos medicamentos deben reservarse para pacientes que no responden a otros antidepresivos.

CUADRO 14:1 Inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO)

MEDICAMENTO	DOSIS DIARIA ORDINARIA (DE MANTENIMIENTO)
isocarboxacida	10 a 20 mg, PO
fenilzina	15 a 75 mg, PO
tranilcipromina	10 a 30 mg, PO

Antidepresivos tricíclicos

Los antidepresivos tricíclicos reciben este nombre por la estructura característica de anillo triple que tienen. Recientemente se introdujeron algunos antidepresivos nuevos con dos anillos (bicíclicos), cuatro anillos (tetracíclicos) y otros con estructuras químicas muy diferentes (no tricíclicos) que producen efectos farmacológicos similares a los de los tricíclicos. La química de estos antidepresivos trasciende el alcance de este libro. Sin embargo, un método de clasificación simple implica las sustituciones químicas (por lo general de los grupos metilo) en la molécula de nitrógeno, que está presente en todos los medicamentos. La mayor parte de los medicamentos pueden entonces clasificarse como aminas secundarias (dos sustituciones en el nitrógeno) o aminas terciarias (tres sustituciones en el nitrógeno). Otra generalización interesante es que las aminas secundarias incrementan en el cerebro los niveles de norepinefrina, sobre todo más que los de serotonina, en tanto que las aminas terciarias aumentan en el cerebro los niveles de serotonina, más que los de la norepinefrina. La clave para que la terapia sea efectiva es identificar cuál neurotransmisor debe aumentarse según el paciente, paso que no siempre es fácil. A menudo deben probarse varios medicamentos con cada paciente antes de determinar cuál es el más eficaz.

Mecanismo de acción

La acción principal de los tricíclicos y antidepresivos relacionados es bloquear la recaptación de norepinefrina y serotonina de regreso a las terminaciones nerviosas de las neuronas. El resultado es entonces la acumulación de estos

CUADRO 14:2 Antidepresivos tricíclicos y relacionados

MEDICAMENTO	SEDACIÓN	LÍMITE DE DOSIS DIARIA ORAL COMÚN
Aminas secundarias:		
amoxapina	Moderada	150 a 300 mg
desipramina	Moderada	75 a 200 mg
maprotilina	Moderada	75 a 225 mg
nortriptilina	Moderada	50 a 150 mg
protriptilina	Ninguna, puede estimular el SNC	15 a 40 mg
Aminas terciarias:		
amitriptilina	Notable	75 a 200 mg
doxepina	Notable	75 a 150 mg
imipramina	Notable	75 a 200 mg
trimipramina	Notable	100 a 300 mg

neurotransmisores en las hendiduras sinápticas. Esta acción restaura el nivel de actividad neuronal de la norepinefrina y la serotonina a su cota normal, y alivia los síntomas y la disfunción de la depresión.

Las acciones farmacológicas ocurren al cabo de unas cuantas horas de administrar el medicamento. Sin embargo, el efecto antidepresivo completo requiere dos a cuatro semanas. En consecuencia, se cree que los tricíclicos y los antidepresivos relacionados producen un efecto a largo plazo que no se ha esclarecido del todo. Una sugerencia es que estos fármacos pueden cambiar la sensibilidad de los sitios de receptores adrenérgicos (norepinefrina) y serotoninérgicos (serotonina), lo cual aumenta la actividad de estos neurotransmisores, que es el efecto deseado para aliviar la depresión.

Acciones farmacológicas

Además del efecto antidepresivo, los tricíclicos y los medicamentos relacionados producen grados variables de sedación, efectos anticolinérgicos y bloqueo alfa adrenérgico. El grado de sedación entre diversos medicamentos se compara en el cuadro 14:2. En términos generales, las aminas terciarias son más sedantes que las secundarias. La sedación suele ser un efecto útil, sobre todo en pacientes que sufren insomnio junto con la depresión. El efecto anticolinérgico y el de bloqueo alfa se acompaña de muchas consecuencias secundarias de estos medicamentos.

Igual que los inhibidores de la MAO, los tricíclicos también requieren dos a cuatro semanas para surtir su máximo efecto. Asimismo, los efectos antidepresivos de los tricíclicos continúan durante unas dos semanas después de que concluye su administración. Por consiguiente, se debe ser sumamente precavido cuando al paciente se le cambian los inhibidores de la MAO a tricíclicos, o a la inversa, para evitar interacción farmacológica.

Los tricíclicos se consideran uno de los medicamentos más eficaces para el tratamiento de la depresión endógena. En comparación con los inhibidores de la MAO, son más seguros y producen menor incidencia de efectos adversos. En el cuadro 14:2 se presenta una lista de los tricíclicos y antidepresivos relacionados.

Efectos adversos y tóxicos

Los tricíclicos tienen importante actividad anticolinérgica, que es causa de muchos efectos secundarios comunes, como boca seca, estreñimiento, retención urinaria, latidos cardiacos rápidos, hipotensión ortostática, vista borrosa y somnolencia. Igual que los inhibidores de la MAO, los tricíclicos estimulan al SNC y producen intranquilidad, temblores, convulsiones o manía.

Los tricíclicos también pueden ocasionar efectos tóxicos cardiacos y hepáticos. En el corazón, los efectos se detectan mediante electrocardiograma. Las alteraciones en la onda T y los segmentos ST, que generan arritmias cardiacas graves, constituyen los cambios más comunes. En el hígado, los tricíclicos causan un tipo obstructivo de ictericia que se alivia cuando concluye el tratamiento.

CUADRO 14:3 Interacciones farmacológicas de los antidepresivos tricíclicos

TRICÍCLICOS CON	RESPUESTA
Alcohol	Aumento de la sedación
Anfetaminas	Aumento de la estimulación del SNC
Anticolinérgicos, antihistamínicos	Boca seca, estreñimiento, retención urinaria, vista borrosa
Anticonvulsivos	Aumento de la posibilidad de convulsiones
Barbitúricos	Aumento del metabolismo de los tricíclicos (menor eficacia), mayor sedación
Inhibidores de la MAO	Aumento de la estimulación del SNC, hiperpirexia, convulsiones
Fenotiacinas	Efectos anticolinérgicos, depresión del SNC

Interacciones farmacológicas

Los antidepresivos tricíclicos interactúan con varios medicamentos, como se indica en el cuadro 14:3.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Se han descubierto antidepresivos más nuevos cuyas acciones farmacológicas son distintas a las de los tricíclicos. Estos medicamentos se subdividen en dos clases: los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) y otros fármacos que suelen clasificarse como antidepresivos "atípicos".

Los SSRI son un grupo de medicamentos que tienen acción muy selectiva para bloquear la recaptación e inactivación de la serotonina en el cerebro, lo cual incrementa la actividad de esta última, y se cree que ello produce el efecto antidepresivo. A diferencia de los tricíclicos, los SSRI tienen poca acción para bloquear los receptores colinérgicos, adrenérgicos o histamínicos. En consecuencia, estos inhibidores producen menos efectos secundarios y adversos, y en la actualidad son los antidepresivos de uso más difundido. La fluoxetina fue el primer medicamento de esta clase que se introdujo en el mercado y se describirá con más detalle, en tanto que los demás SSRI se presentan en el cuadro 14:4.

La fluoxetina se absorbe adecuadamente después de la administración oral. Se metaboliza en el hígado en un metabolito activo cuya vida media es de varios días a una semana o más, y los metabolitos se eliminan en la orina. Se ha mostrado que la fluoxetina inhibe el metabolismo de otros medicamentos, como los anticoagulantes y las benzodiacepinas.

CUADRO 14:4 Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

MEDICAMENTO	LÍMITE DE DOSIS DIARIA ORAL COMÚN
citalopram	20 a 40 mg
escitalopram	10 mg
fluoxetina	20 a 40 mg
fluvoxamina	50 a 200 mg
paroxetina	20 a 40 mg
sertralina	50 a 200 mg

Indicaciones clínicas

La fluoxetina ha probado ser tan efectiva en el tratamiento de la depresión como los tricíclicos, y se indica también para el tratamiento de los trastornos obsesivo-compulsivos (*obsessive-compulsive disorders*, OCD), en los cuales las personas tienen impulsos repetitivos y excesivos de realizar algún acto físico o conductual. Estos impulsos interfieren y alteran la rutina cotidiana normal del trabajo y la vida.

Efectos adversos

Los efectos secundarios más comunes repercuten en el sistema nervioso central (SNC) y el gastrointestinal

(GI), e incluyen cefalea, nerviosismo, insomnio y temblores. Las alteraciones gastrointestinales comprenden náuseas, diarrea, boca seca y anorexia. A diferencia de los tricíclicos, que ocasionan aumento ponderal, los SSRI tienden a reducir el peso y algunos médicos los usan para este fin.

Los síntomas más comunes de sobredosis son náuseas, vómito, agitación, intranquilidad y otros signos de excitación del SNC, y se han informado convulsiones. A diferencia de muchos de los tricíclicos, los SSRI no causan sedación.

Antidepresivos atípicos

Los antidepresivos atípicos también producen efectos que son claramente diferentes de los que causan los tricíclicos. Igual que los SSRI, tienen poco efecto en el bloqueo de receptores colinérgicos, adrenérgicos o histamínicos, pero afectan a la serotonina y a otros neurotransmisores, como la norepinefrina y la dopamina.

Los medicamentos atípicos incluyen bupropión, que se acompaña de una incidencia elevada de convulsiones; nefazodona y trazodona, que causan sedación e hipotensión, y venlafaxina, cuyos efectos farmacológicos son los más similares a los de los SSRI.

Estimulantes psicomotores

Los **estimulantes psicomotores** comprenden a las anfetaminas y a otros medicamentos muy relacionados, que en realidad no se clasifican como antidepresivos, ya que su papel en el tratamiento de la depresión es extremadamente limitado. Debido a los efectos terapéuticos retardados de los inhibidores de la MAO y de los tricíclicos, los estimulantes psicomotores se usan algunas veces durante las primeras semanas de tratamiento para elevar el ánimo y aumentar la actividad psicomotora.

Las anfetaminas también se utilizan para tratar la narcolepsia (tendencia incontrolada a quedarse dormido) y la hipercinesia en niños. Las anfetaminas estimulan la formación reticular, que incrementa el estado de vigilia y de agudeza mental y reduce el número de episodios narcolépticos. En los niños con hipercinesia, las anfetaminas aumentan la agudeza mental y el intervalo de atención, que son importantes para mejorar la capacidad de aprendizaje. Las anfetaminas también parecen calmar la hiperactividad, resultado que es opuesto a lo que se esperaría y que recibe el nombre de efecto paradójico. No se ha esclarecido del todo la razón de este efecto.

Además de la estimulación mental, las anfetaminas también estimulan la actividad motora o física. Esta estimulación hace que los individuos que intentan demorar la fatiga y mantenerse despiertos las usen de manera inadecuada. Asimismo, la estimulación del SNC con anfetaminas se acompaña de menor apetito, al tiempo que la reducción ponderal representa otra área de abuso de anfetaminas. Debido a que los beneficios terapéuticos son pocos, y el potencial de abuso es grande, hay muy contadas situaciones en las que se justifica su uso.

CUADRO 14:5 Estimulantes psicomotores

MEDICAMENTO	LÍMITE COMÚN DE DOSIS DIARIA ORAL
anfetamina	10 a 60 mg
dexmetilfenidato	5 a 20 mg
dextroanfetamina	5 a 30 mg
metanfetamina	5 a 20 mg
metilfenidato	10 a 30 mg

Mecanismo de acción

Las anfetaminas estimulan al SNC al aumentar la actividad de norepinefrina y dopamina en el cerebro. Incrementan la actividad de los neurotransmisores por varios mecanismos diferentes. Actúan directamente para estimular a los receptores de norepinefrina y dopamina, así como la liberación de estos dos neurotransmisores de las terminaciones nerviosas, e inhiben su recaptación de nuevo en las terminaciones nerviosas. Estas acciones estimulan al SNC y elevan el estado de ánimo. En el cuadro 14:5 se presenta una lista de estimulantes psicomotores, pero debe hacerse hincapié en que no son antidepresivos auténticos y que su uso es extremadamente limitado.

Las anfetaminas tienen la desventaja de producir tolerancia y dependencia farmacológica, y se encuentran entre las principales "drogas callejeras" que se fabrican ilegalmente y de las que se abusa. En el capítulo 15 se describe el abuso de anfetaminas.

Efectos adversos y tóxicos

Los estimulantes psicomotores aumentan la actividad del sistema nervioso simpático y producen boca seca, latidos cardiacos rápidos, aumento de la presión arterial, intranquilidad e insomnio. Las dosis tóxicas pueden causar agitación grave y un tipo paranoico de psicosis.



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Inhibidores de la MAO

Proporcionar al paciente una lista de los alimentos que contienen tiramina, y de los medicamentos que no requieren receta médica que debe evitar mientras tome inhibidores de la MAO.

Explicarle los efectos secundarios comunes: mareo, presión arterial baja, boca seca, estreñimiento y otras alteraciones GI, vista borrosa e impotencia en varones.

Indicarle que informe si tiene mareos o sensación de desmayo, dificultades para orinar, estimulación o agitación del SNC y pigmentación amarillenta de la piel (ictericia hepática).

Tricíclicos

Cuando se administren medicamentos por vía parenteral, vigilar los signos vitales con atención particular en la presión arterial y la frecuencia cardiaca.

Explicar al paciente los efectos secundarios comunes, debido a acciones anticolinérgicas, de bloqueo alfa y antihistamínicas: boca seca, estreñimiento, presión arterial baja, somnolencia.

Indicar al paciente que informe si aumenta la frecuencia del pulso, si tiene dificultades excesivas para orinar o defecar, y si hay estimulación excesiva del SNC (temblores, intranquilidad, convulsiones).

Recordar que estos medicamentos se contraindican en pacientes con glaucoma e hipertrofia prostática, y que los ancianos son más sensibles a los anticolinérgicos.

Instruir al paciente a no tomar otros medicamentos, a menos que sea con autorización del médico o del farmacéutico.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Explicar al paciente los efectos secundarios comunes: cefalea, nerviosismo, insomnio, náuseas, pérdida de apetito, diarrea.

Indicar al paciente que informe si tiene estimulación excesiva GI y del SNC (agitación, convulsiones).

Antimaniacos

El litio es el medicamento de mayor uso para el tratamiento de la manía, y se combina con antidepresivos en el método para tratar la psicosis maniacodepresiva o en forma bipolar. Se cree que en la manía hay exceso de norepinefrina y tal vez de otras monoaminas (a diferencia de la situación que ocurre en casos de depresión) en el cerebro, que producen excitación, hiperactividad y elevaciones excesivas del estado de ánimo. La **manía** se caracteriza por periodos de hiperactividad y excitación, combinados con elevaciones excesivas del estado de ánimo. En general, los individuos maniacos son muy locuaces, pero la mayor parte de las veces sus pensamientos e ideas son irreales. El litio parece reducir la hiperactividad y la excitación, y también permite organizar mejor los patrones de pensamiento.

Mecanismo de acción

El **litio** es un elemento que tiene propiedades químicas similares al sodio, y el cuerpo lo utiliza como si fuera sodio. Tanto el litio (Li^+) como el sodio (Na^+) existen en los líquidos corporales a modo de partículas cargadas, o iones. Sin embargo, aunque en condiciones normales se requiere Na^+ para la conducción de impulsos nerviosos, el litio interfiere con esta conducción. El resultado es menor excitabilidad del tejido nervioso.

Al parecer, el litio también aumenta la recaptación de norepinefrina y dopamina, y reduce la liberación de ambos neurotransmisores. Estas dos acciones disminuyen la cantidad de norepinefrina y dopamina libre para producir efectos en las hendiduras sinápticas. Estos efectos son contrarios a los que ocasionan los antidepresivos tricíclicos, lo cual sustenta adicionalmente la validez de la Teoría de las Monoaminas de la Depresión Mental.

Farmacocinética

El litio se administra como una sal, carbonato de litio, en cápsulas o en tabletas de liberación controlada y liberación lenta. Por lo general se requieren una a dos semanas de tratamiento para observar efectos terapéuticos.

El litio puede ser un fármaco extremadamente tóxico. Por consiguiente, los niveles en sangre se miden periódicamente para evitar cantidades excesivas de litio en el cuerpo. Los iones de litio y de sodio compiten entre sí para ser eliminados por vía renal.

Para la excreción apropiada del litio en la orina se requiere que el consumo de sodio sea adecuado. El consumo reducido de sodio y la hiponatremia (niveles bajos de sodio) estimulan la retención del litio y pueden ocasionar toxicidad.



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Explicar al paciente que los efectos terapéuticos del medicamento pueden requerir una a dos semanas de tratamiento.

Explicarle que los efectos secundarios son comunes y que por lo general incluyen náuseas y temblores.

Explicarle que el litio es una sal y que el aumento de sed y frecuencia de micción son comunes.

Instruirlo sobre la importancia del consumo adecuado de líquidos y sodio.

Indicarle que informe si hay demasiadas náuseas o vómito, estimulación excesiva del SNC, mareo, movimientos musculares anormales, presión arterial baja, zumbido de oídos.

Explicarle que quizá se necesiten niveles del medicamento en sangre periódicamente.

Efectos adversos y tóxicos

Con el litio, los efectos secundarios son comunes incluso en dosis terapéuticas. Inicialmente, la mayoría de los pacientes tiene náuseas o temblores, que suelen desaparecer con el tratamiento continuo. En caso de sobredosis son comunes el vómito, la diarrea, la somnolencia, la pérdida de equilibrio, el zumbido de oídos y la micción frecuente. A niveles tóxicos, el corazón y los riñones se dañan, lo cual da por resultado arritmias cardiacas o nefritis. Por consiguiente, cuando se trata a pacientes cardiacos o renales debe tenerse precaución extrema. Además, en ocasiones el litio produce alteraciones de la glándula tiroides, y por ello se contraindica en personas con trastornos tiroideos existentes. En sobredosis agudas son posibles las fasciculaciones musculares, convulsiones y colapso circulatorio, que ocasiona la muerte. El tratamiento tiene por objeto aumentar la excreción del litio, forzando líquidos e incrementando la ingesta de sodio.

Precauciones y contraindicaciones

Embarazo

El litio ha sido asignado en la categoría D del embarazo por la FDA, y por consiguiente no debe usarse durante el embarazo.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Indique la diferencia entre manía y depresión. _____

2. Explique qué es la Teoría de la Monoamina de la Depresión Mental. _____

3. Mencione dos tipos importantes de depresión y defina cada uno. _____

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿De cuál neurotransmisor hay deficiencia en la depresión mental? _____

2. ¿Cómo aumentar en el cerebro los inhibidores de la MAO, y los niveles de norepinefrina y serotonina?

3. Explique el mecanismo de acción de los antidepresivos tricíclicos. _____

4. ¿Cuáles son las principales diferencias farmacológicas entre los antidepresivos amino secundarios y terciarios?

5. ¿Qué efectos adversos se relacionan con el uso de antidepresivos tricíclicos? _____

6. ¿Cómo producen sus efectos antidepresivos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina?

7. ¿Cuáles son los efectos adversos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina? _____

8. ¿Qué es el litio y cuándo se indica su uso? _____

9. Explique los mecanismos de acción del litio. _____

10. Indique los efectos adversos del litio. _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Suponga que una de sus obligaciones en la clínica de salud mental donde trabaja es advertir, por cada paciente, si hay contraindicaciones o interacciones farmacológicas potenciales en los medicamentos que están tomando. Usted también participa en las urgencias por sobredosis farmacológicas.

a. Al paciente A se le diagnosticó depresión endógena. Ha estado tomando amitriptilina durante varias semanas, pero le hace sentir excesivamente somnoliento, de modo que el medicamento se cambió a un inhibidor de la MAO. El paciente también toma un antidescongestivo para alergias, por receta médica. ¿Qué debe anotar en su historial con respecto de efectos adversos e interacciones farmacológicas?

b. La paciente B se presentó en la clínica por posible sobredosis de litio. Parece somnolienta e informa mareos y zumbido de oídos. ¿Qué debe hacerse para ayudarla a eliminar el exceso de litio de su cuerpo?

2. José trabaja como voluntario en la línea telefónica de urgencias de depresión. ¿Qué tipo de depresión aguda tienen las siguientes personas que realizaron llamadas anónimas?

a. La persona A dice que no tiene ningún motivo para sentirse decaído, pero que de todos modos se siente realmente deprimido. Agrega que suele sentirse desanimado, pero por lo general no tan mal como ahora. Se pregunta si existe algún tipo de tratamiento o medicamento para el estado en que se encuentra.

b. La persona B llamó para decir que suele ser una persona alegre y despreocupada, pero que se ha deprimido desde la muerte de su madre, el mes pasado. Piensa que ya debería haber rebasado la peor parte de su pesar, y se pregunta si debería recibir asesoría psicológica.

3. A Janet se le recetó litio para sus estados maniacos. ¿Qué información debe incluirse en su asesoría médica?

4. Susana llamó al consultorio hoy para pedir consejo. Tomó amitriptilina para la depresión durante casi ocho meses. Está muy resfriada, y compró el antidescongestionante *Sudafed*. Cuando regresó a casa leyó las advertencias en la caja, que indican evitar este medicamento si se están ingiriendo inhibidores de la MAO para depresión. ¿Puede tomar este medicamento?

5. El médico de Rubén le recetó fenilcina para su depresión grave. ¿Qué alimentos debe evitar Rubén y por qué?



Conexión en Internet

Entre a la página de **MedicineNet** en (http://www.medicinenet.com). Bajo *Diseases and Treatment* ("Enfermedades y tratamiento"), haga clic en la letra "D" y lea la información sobre depresión. También, bajo *Diseases and Treatment* haga clic en la letra "B" y obtenga información sobre el trastorno bipolar (*Bipolar Disorder*). Bajo el encabezado de *Pharmacy and Drugs* ("Farmacia y medicamentos") seleccione la primera letra de cualquiera de los medicamentos que se usan para tratar la depresión, con la finalidad de obtener información farmacológica adicional.

Lecturas adicionales

Buffum, M. D., and Buffum, J. C. 1997. The psychopharmacologic treatment of depression in elders. *Geriatric Nursing* 18 (4):144.

Kurlowicz, L. H. 1997. Nursing standard of practice protocol: Depression in elderly patients. *Geriatric Nursing* 18 (5):192.

Miller, C. A. 1997. Keeping up with new developments in antidepressants. *Geriatric Nursing* 18 (4):180.

Reynolds, C. F. 1996. Depression: Making the diagnosis and using SSRIs in the older patient. *Geriatrics* 51 (10):28.

Sable, J. A, Dunn, L. B., and Zisook, S. 2002. Hate-life depression. *Geriatrics* 57 (2):18.

Travis, L. A., and Lyness, J. M. 2002. The psychiatric consultant: Minor depression. *Geriatrics* 57 (5):65.

capítulo

15 Psicomiméticos de abuso

Enfoque del capítulo

En este capítulo se describe la farmacología de los psicomiméticos de abuso. Se explica cuáles son los principales efectos que producen estos medicamentos y cómo el abuso puede ocasionar dependencia farmacológica y otras complicaciones graves.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo, usted podrá:

- nombrar los psicomiméticos de abuso y sus principales efectos farmacológicos
- describir el desarrollo de tolerancia y dependencia farmacológicas que se relaciona con los psicomiméticos
- explicar las consecuencias de la dependencia e intoxicación farmacológicas y describir los tratamientos que suelen administrarse

Términos clave

alucinógeno: fármaco o sustancia vegetal que produce distorsiones sensoriales.

canabinoide: sustancia farmacológicamente activa que se obtiene de la planta de la marihuana.

dependencia: necesidad de dosis mayores para prevenir el inicio de síntomas de abstinencia.

drogas de diseñador: forma químicamente alterada de un medicamento aprobado que produce efectos similares y que se vende ilegalmente.

escena retrospectiva *(flashback):* fenómeno que ocurre mucho después del uso de LSD, en el cual se reviven los efectos alucinógenos en una especie de destello de memoria.

hashish: resina de la planta de la marihuana que contiene niveles elevados de THC.

psicomimético: fármaco o sustancia que induce patrones psíquicos y conductuales característicos de la psicosis.

sinestesia: distorsión de la percepción sensorial; por lo general se relaciona con el uso de LSD.

tetrahidrocanabinol (THC): ingrediente activo de la planta de la marihuana.

tolerancia: necesidad de consumir dosis más grandes para obtener los efectos deseados.

tolerancia cruzada: tolerancia farmacológica común a medicamentos similares; las dosis de un medicamento tomadas poco después de otro reducen sus efectos.



INTRODUCCIÓN

El abuso difundido de fármacos psicoactivos se ha tornado en una realidad desafortunada, propia de la sociedad actual. Mientras que la mayor parte de los medicamentos se usan para aliviar enfermedades y el sufrimiento humanos, unos cuantos son objeto de abuso por sus efectos de alteración de la mente. Aunque pueden proporcionar placer, no son soluciones a los problemas de la vida y originan otros inconvenientes de salud, o sociales.

El fármaco psicoactivo en un inicio proporciona la novedad de la experiencia, que a menudo se interpreta como placentera y emocionante. Después de la experimentación inicial, muchos individuos se percatan de los peligros del consumo continuo y evitan abusar de la sustancia. Sin embargo, para otros, el abuso parece proporcionar "la respuesta" que buscaban. Con el uso continuo del fármaco, algunas personas concentran toda su atención y recursos disponibles para obtener y consumir sustancias ilícitas, y piensan que mientras puedan obtener la droga, nada es realmente más importante. Conforme continúa el abuso de la sustancia, se desarrolla **tolerancia** y deben consumirse dosis más grandes para obtener los efectos farmacológicos previos. Se deja de experimentar la euforia y las sensaciones agradables que fueron el motivo del abuso. Conforme se desarrolla **dependencia** es necesario consumir dosis mayores para prevenir el inicio de síntomas de abstinencia, psicológicos y físicos, lo cual lleva a un ciclo vicioso del que es difícil huir sin ayuda profesional y una decisión personal cardinal de evitar ulteriormente el abuso de las sustancias.

En este capítulo se examina la farmacología de las drogas comunes de abuso. En otros capítulos se presentaron los analgésicos narcóticos y los barbitúricos. Los fármacos restantes de abuso tienen pocos usos terapéuticos y no constituyen una clase farmacológica distintiva. Los psicoactivos de abuso se dividen en los alucinógenos de dietilamida de ácido lisérgico (*lysergic acid diethylamide*, LSD), estimulantes psicomotores que incluyen a las anfetaminas, la cocaína y las llamadas "drogas de diseñador", y un grupo variado de fármacos en el que se encuentran la fenciclidina (*phencyclidine*, PCP) y la marihuana.

ALUCINÓGENOS DEL TIPO DEL LSD

La dietilamida del ácido lisérgico (LSD) es un fármaco sintético que se preparó por primera vez en 1938, y sigue siendo uno de los alucinógenos más potentes hasta ahora descubiertos. El LSD y otros **alucinógenos** o **psicomiméticos** producen efectos farmacológicos similares. En alguna ocasión se investigaron el LSD y otros alucinógenos para actuar en el tratamiento del alcoholismo y de enfermedades mentales. Sin embargo, en la actualidad no tienen usos terapéuticos y se clasifican como fármacos de fracción I bajo el Acta de Sustancias Controladas. El LSD es el prototipo del grupo y se describirá en mayor detalle.

Mecanismo de acción

No se ha determinado con certeza de qué manera el LSD produce efectos alucinógenos. En pruebas recientes se ha sugerido que éste y otros alucinógenos estimulan los receptores de serotonina de ciertas regiones del cerebro, lo cual interrumpe la actividad cerebral normal y contribuye a las distorsiones sensoriales y a los efectos alucinógenos.

Efectos farmacológicos

La dietilamida del ácido lisérgico se absorbe fácilmente del conducto gastrointestinal (GI). La dosificación alucinógena promedio es de 50 a 100 μg. Los efectos psíquicos del LSD por lo general duran cerca de 12 horas, y los efectos pico ocurren una a dos horas después de la administración oral.

Entre los efectos psicomiméticos comunes se encuentran distorsiones sensoriales y seudoalucinaciones. Los objetos en movimiento parecen ir seguidos de un haz de color o se presentan como patrones geométricos de colores vivos. Es posible que se suscite **sinestesia**, en la que los individuos perciben "ver sonidos" o "escuchar imágenes visuales". Asimismo, son comunes las distorsiones perceptuales en el tamaño de los objetos y las partes del cuerpo. También es común la sensación de separación de una parte del cuerpo, o pérdida de una parte de éste, o la incapacidad de reconocer una parte del mismo como la propia.

Además de los efectos psicomiméticos, los alucinógenos son potentes estimulantes del sistema nervioso central (SNC). Se puede observar piloerección, dilatación de las pupilas y mayor actividad en los reflejos neuromusculares. Los efectos cardiovasculares incluyen taquicardia y aumento de la presión arterial.

NOTA PARA EL PROFESIONAL DE CUIDADOS DE LA SALUD

El LSD y los alucinógenos similares producen una secuencia de efectos relacionados con la dosis, que se dividen en tres fases:

- La fase somática ocurre inicialmente después de la absorción, y consiste en estimulación del SNC y cambios autónomos que son predominantemente de naturaleza psicomimética.
- La fase sensorial se caracteriza por distorsiones sensoriales y seudoalucinaciones (el usuario sabe que las alucinaciones no son reales), que son los efectos que desea obtener el usuario.
- La fase psíquica indica el máximo efecto de la sustancia. Pueden suscitarse desorganización de los procesos intelectuales, despersonalización y alucinaciones auténticas (el usuario cree que las alucinaciones son reales) y episodios psicóticos. Experimentar esta fase se considera un "mal viaje".

La dietilamida del ácido lisérgico también se acompaña de imágenes retrospectivas, o *flashbacks*. El ***flashback***, que puede ocurrir en cualquier momento después de la exposición al LSD, se caracteriza por muchos de los efectos psicomiméticos del mismo, sin la readministración de la sustancia. Por lo general, estas escenas retrospectivas ocurren consecutivas al uso de otros fármacos psicoactivos, que de alguna manera precipitan episodios de *flashback*.

Tolerancia y dependencia física

La tolerancia a los efectos psicomiméticos del LSD se desarrolla rápidamente, casi siempre al cabo de unas cuantas dosis de uso continuo. Asimismo, existe **tolerancia cruzada** entre LSD y otros fármacos de este grupo, de modo que las dosis subsecuentes de una sustancia que se tome poco después de otra reducen los efectos. La tolerancia no se acompaña de dependencia física, y la interrupción continua después del uso crónico no desencadena síntomas de abstención.

Intoxicación y tratamiento

Los signos y síntomas de intoxicación con LSD incluyen aumento de la temperatura corporal y la presión arterial, taquicardia, hiperreflexia, pupilas dilatadas, ansiedad, alucinaciones y conducta psicótica. El LSD tiene un índice terapéutico elevado, y virtualmente ninguna causa de muerte se ha relacionado con toxicidad por sobredosis de LSD solo. En consecuencia, el tratamiento tiene por objeto proteger a los pacientes de lesiones accidentales, hasta que se reduzcan los efectos de la sustancia. Los individuos deben permanecer en un ambiente tranquilo, no amenazador, y se les asegurará que todo saldrá bien. Los ansiolíticos de benzodiacepinas, o los barbitúricos, en ocasiones se usan por sus efectos sedantes. Este enfoque terapéutico se considera el tratamiento estándar para la mayor parte de los casos de intoxicación por alucinógenos.

Otros alucinógenos tipo LSD

Además del LSD existen otras dos categorías de fármacos que producen efectos similares.

Derivados de la triptamina

La psilocibina y la *N,N*-dimetiltriptamina (DMT) se obtienen de fuentes naturales. La primera se encuentra en la especie de hongos *Psilocybe*, y se han consumido ceremonialmente durante muchos siglos en culturas nativas. La psilocibina se convierte en un metabolito activo, la psilocina, que se cree es la causante de gran parte de los efectos psicomiméticos. La dosis alucinógena de esta sustancia es de aproximadamente 25 mg, lo cual produce efectos de tres a seis horas de duración.

La *N,N*-dimetiltriptamina (DMT) está presente en muchas plantas y se ha usado como rapé por diversas culturas indígenas estadounidenses. Es ineficaz cuando se consume por vía oral, y debe inhalarse o administrarse en forma parenteral. La dosis alucinógena ordinaria que se administra por inyección es de 1 mg/kg de peso corporal, la cual produce efectos psicomiméticos de alrededor de 1 h de duración.

Derivados de la fenetilamina

La mezcalina y la 2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina (DOM) son derivados de la fenetilamina, con estructura similar a la norepinefrina y la anfetamina. La estimulación del SNC y los efectos psicomiméticos son características prominentes de ambas sustancias. La mezcalina, que se encuentra en la cactácea del

peyote, es uno de los alucinógenos menos potentes. Se absorbe con facilidad del conducto GI y produce efectos que duran alrededor de seis horas. La DOM es un compuesto sintético, cuya dosis alucinógena regular es de 3 a 5 mg, con efectos que duran seis a ocho horas.

Estimulantes psicomotores

La anfetamina y la cocaína son estimulantes potentes del SNC de uso difundido. En dosis más altas, estas sustancias producen efectos psicomiméticos sobresalientes. Sus acciones centrales y efectos farmacológicos son muy similares. Existen diversas sustancias, relacionadas con las anfetaminas, que se conocen como "**drogas de diseñador**", y son derivados ligeramente alterados de un medicamento aprobado, como las anfetaminas o los narcóticos. Sus efectos son muy similares a los del medicamento aprobado, pero suelen ser más intensos y alteran el estado mental. Estas drogas son sintetizadas en laboratorios ilegales y vendidas "en la calle" a precios elevados.

Las principales acciones de las anfetaminas y la cocaína ocurren en el cerebro. Ambas elevan la cantidad de norepinefrina (NE) y dopamina (DA) en el cerebro. El incremento de los niveles de NE produce efectos simpatomiméticos periféricos y centrales prominentes, en tanto que el aumento de los niveles de DA influye la actividad conductual, sobre todo en la que interviene el sistema límbico. Las acciones conductuales provienen de la capacidad de ambos fármacos de actuar como potentes reforzadores de la conducta, y este refuerzo estimula a quienes abusan de estos medicamentos a consumirlos repetidamente.

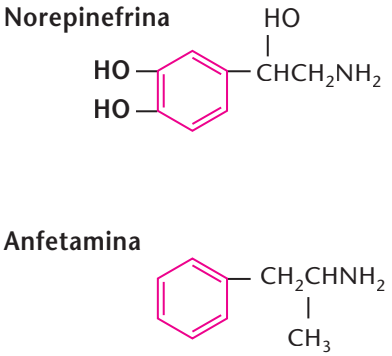
Anfetaminas

Existen varios fármacos que reciben el nombre de "anfetaminas", e incluyen a la propia anfetamina, la dextroanfetamina, la metanfetamina ("*speed*"[1]) y unos cuantos medicamentos relacionados. Las anfetaminas son básicamente aminas simpatomiméticas con estructuras químicas muy similares a la NE y la DA. Sin embargo, existen algunas diferencias farmacocinéticas importantes entre los fármacos y los neurotransmisores. En la figura 15:1 se comparan las estructuras de la norepinefrina y las anfetaminas.

Farmacocinética

En comparación con la NE y la DA, las anfetaminas son liposolubles y no son afectadas por las enzimas ni los mecanismos de inactivación que interrumpen

FIGURA 15:1 Comparación de las estructuras de la norepinefrina y la anfetamina



rápidamente los efectos de los neurotransmisores. Por consiguiente, se absorben bien por vía oral, pasan fácilmente al cerebro y producen efectos de varias horas de duración. La inyección intravenosa de anfetaminas, sobre todo de metanfetamina ("*speed*"), se ha convertido en un problema significativo. Es común que los usuarios se inyecten grandes cantidades en el transcurso de varios días, y durante estas tandas de altas dosis ocurren los efectos psicomiméticos del estimulante.

Efectos farmacológicos

El abuso de anfetaminas se basa en la acción que tienen para influir en el rendimiento físico y el estado de ánimo psicológico. Después de la administración oral, las personas se sienten más confiadas, despiertas, locuaces y generalmente hiperactivas. Las anfetaminas aumentan la resistencia y reducen la sensación de fatiga. Después de la administración intravenosa, se percibe una "aceleración" inicial, que se ha descrito como orgásmica. La euforia y la excitación que producen las anfetaminas son propiedades de refuerzo importantes en el comportamiento. La conducta compulsiva hace que se repita el uso del fármaco una y otra vez para conservar las sensaciones agradables, la "recompensa".

Cuando se interrumpe su uso suele haber sueño profundo. Al despertar, los usuarios tienen sensaciones desagradables y depresivas, y quieren reiniciar de inmediato el consumo del fármaco.

En un inicio, la hiperactividad estimula a las personas a ser más activas y diligentes, pero con el tiempo se deteriora el rendimiento. La actividad puede continuar por horas, pero también es posible

[1] [N. del T.] La palabra inglesa *speed* significa "velocidad", pero los usuarios de esta sustancia de habla española, la conocen con el término inglés, entre otros.

que se vuelva compulsiva y muy estereotipada. Las personas se obsesionan y hacen lo mismo una y otra vez. Conforme aumenta el uso de la anfetamina y las dosis son más elevadas, los efectos psicomiméticos se vuelven aparentes y en algunos casos producen conducta psicótica. La psicosis por anfetaminas es similar a la esquizofrenia paranoide. Aunque las personas se sientan regocijadas, su apariencia es melancólica, deprimida y retraída. La conducta de sospecha, hostilidad y agresión origina actos violentos. Es posible que se presenten ilusiones sensoriales, alucinaciones auditivas y visuales, y percepción distorsionada de la imagen corporal. Aunque la psicosis puede suscitarse después de sólo unas cuantas dosis, por lo general se presenta luego del uso crónico de dosis elevadas.

Tolerancia y dependencia

La tolerancia a las anfetaminas se adquiere rápidamente, sobre todo después de mucho tiempo de administración intravenosa, y su uso continuo lleva al suministro de grandes cantidades. Se crea tolerancia a la euforia y al efecto supresor del apetito. Tras su uso crónico, la interrupción abrupta da por resultado síntomas de abstinencia física, de benignos a moderados. Al parecer, estos efectos son predominantemente de carácter psicológico e incluyen fatiga extrema, depresión mental y un deseo intenso por más anfetamina.

Intoxicación y tratamiento

El exceso de estimulación del sistema nervioso simpático y el SNC causa varias consecuencias adversas y complicaciones potenciales. Ya se describieron los efectos psicomiméticos de la psicosis paranoide. La estimulación simpática produce hipertermia y sudación copiosa, dificultades respiratorias, temblores y diversos efectos cardiovasculares. La estimulación cardiovascular intensa causa taquicardia, arritmias e hipertensión, que pueden contribuir a hemorragia intracraneal y muerte repentina. En ocasiones, después de uso intravenoso prolongado, la fatiga intensa y el agotamiento son seguidos de convulsiones, estado de coma y muerte. La intoxicación química origina todos estos estados, acompañados adicionalmente de pérdida ponderal extrema por falta de apetito.

El tratamiento de la intoxicación con anfetaminas tiene la finalidad de dar apoyo a las funciones vitales y proporcionar terapia sintomática. La acidificación de la orina aumenta la eliminación del fármaco. Los bloqueadores adrenérgicos y los vasodilatadores se administran para controlar el exceso de estimulación simpática y cardiovascular. Por lo general se prefiere el diazepam para el control de las convulsiones, y cuando se necesita, se usa para sedación. A las personas extremadamente agitadas se les administran antipsicóticos, lo cual reduce los síntomas psicóticos al antagonizar las acciones de DA y NE.

Cocaína

La cocaína se aisló en 1855 de hojas de *Erythroxilon coca*. Durante muchos siglos, los indígenas de América del Sur han mascado hojas de coca para no sentir fatiga ni hambre. Hacia finales del siglo XIX, la cocaína se consideró un "fármaco maravilloso" y se propuso para el tratamiento de diversos estados médicos, incluida la adicción al alcohol y la morfina. Una vez que se reconocieron los peligros potenciales del abuso de la cocaína, en 1914 el gobierno de Estados Unidos decretó una ley que restringía y controlaba su uso. En la década de 1970 se "redescubrió" la cocaína, cuando aumentó en forma drástica el fenómeno de uso de sustancias recreativas. En años recientes, el abuso expandido de la cocaína ha generado problemas sociales y médicos de importancia.

Los efectos farmacológicos de la cocaína son similares a los de las anfetaminas. Sin embargo, la cocaína tiene una serie de características que la hacen más popular entre los consumidores de sustancias, como el hecho de que se prepara de diferentes maneras, en tanto puedan administrarse por diversos métodos. La intensidad y duración de sus efectos dependen en gran medida de la manera en que se preparó y de la vía de administración.

Preparaciones de la cocaína

La base de la cocaína se extrae de las hojas de la coca, y se convierte en una sal de hidrocloruro soluble en agua. Ésta es la forma en que se exporta y se adultera con otras sustancias, como azúcares y anestésicos locales. El hidrocloruro de cocaína puede administrarse por vía oral, intranasal e intravenosa. Sin embargo, en las altas temperaturas que se generan al fumarla se destruye. Existen varios métodos para convertir el hidrocloruro de cocaína a su forma sin base (sin hidrocloruro). La cocaína sin base es más liposoluble y tiene un punto de fusión más bajo. En consecuencia, puede fumarse, lo cual permite la administración casi instantánea al cerebro de un bolo concentrado, aunado a un efecto de gran intensidad. Una forma de cocaína sin base, el "*crack*", se prepara mediante un proceso de alcalinización de agua que forma una sustancia cristalina, de apariencia ígnea, y que produce un sonido crujiente cuando se fuma.

Farmacocinética

La cocaína se absorbe del conducto intestinal y de todas las membranas mucosas. Sus efectos farmacológicos se demoran (de 30 a 60 minutos) y

son menos intensos después de la administración oral, en comparación con otras vías. Las consecuencias se detectan 3 a 5 min después de la administración intranasal; alcanzan su efecto máximo en 20 a 30 minutos, y duran 60 a 90 minutos. Los niveles en plasma medidos una hora o más después de la administración oral o intranasal son comparables. Sin embargo, la concentración de cocaína en el cerebro es la más importante. La administración intranasal de cocaína provee en menos tiempo niveles más elevados en el cerebro, y por ello sus efectos son más intensos. Tanto con inyección intravenosa como fumarla ocasiona consecuencias inmediatas de alta intensidad, pero de duración más breve. Los efectos pico por estas vías se alcanzan en cuestión de minutos y duran alrededor de 20 minutos. La cocaína fumada es la vía de administración más popular, ya que es más conveniente que inyectarla, y hay menos irritación nasal (sin perforación del tabique nasal) que cuando se consume por vía nasal. La vida media de la cocaína es de aproximadamente 30 a 40 minutos, y sus metabolitos se eliminan en la orina.

Efectos farmacológicos

La cocaína es un estimulante poderoso del SNC y produce euforia notable, confianza en uno mismo y sensaciones intensificadas de destreza física y mental. Estos efectos, que refuerzan el ego, producen delirios de grandeza que se han llamado "cocainomanía". Las consecuencias psicológicas positivas van seguidas de disforia, angustia y sentimientos de depresión, conforme se aminoran los efectos, creando el deseo de repetir el consumo de la sustancia una vez más, lo cual hace que las personas incurran en juergas prolongadas de consumo, donde el uso de la cocaína se torna compulsivo. Esta situación es similar a la que se observa con las anfetaminas. Sin embargo, la duración de acción después de fumar o inyectarse cocaína es sólo de 20 a 30 minutos, en comparación con las varias horas de duración de las anfetaminas. Por consiguiente, para conservar las sensaciones agradables la cocaína debe administrarse con mucha más frecuencia. Esta repetición contribuye a reforzar sus propiedades en la conducta y da por resultado dependencia.

A medida que las dosis se incrementan, la estimulación del SNC se vuelve excesiva, con temblores y tirones mioclónicos que pueden progresar a convulsiones clonicotónicas. Los efectos simpaticomiméticos periféricos aumentan, así como la estimulación cardiovascular, que origina hipertensión, taquicardia y arritmias, las cuales pueden progresar a complicaciones graves y muerte repentina. Después del consumo de dosis elevadas o de uso prolongado puede haber psicosis tóxica, similar a la que causan las anfetaminas. Los síntomas incluyen hostilidad, retraimiento social, paranoia, alucinaciones, delirio y conducta violenta.

Tolerancia y dependencia

Si bien la cuestión de la tolerancia a la cocaína no se ha esclarecido por completo, sí se produce tolerancia aguda a los efectos psicomiméticos y psicológicos cuando se usa con frecuencia, en intervalos cortos. Antes de su abuso, difundido en la década de 1970, la cocaína era considerada como una sustancia relativamente segura que no creaba dependencia física. Sin embargo, con la técnica de eliminar la base, en la que se administran con frecuencia dosis más elevadas diariamente, las pruebas sugieren que la cocaína en efecto produce cierto grado de dependencia física. Muchos tienen la percepción errónea de que las sustancias que sólo causan dependencia física no suelen ser peligrosas. La cocaína es uno de los fármacos conocidos que más crea hábito en el plano psicológico, y las personas que se vuelven dependientes de ésta corren una suerte similar a la de los adictos al alcohol, los narcóticos y otros medicamentos que crean adicción física. Los síntomas de abstinencia de la cocaína incluyen ansia de consumir la sustancia, disforia, irritabilidad, angustia, depresión, temblores, alteraciones del apetito y del sueño, e ideas suicidas.

Intoxicación y tratamiento

Según la dosis y el momento desde su administración, las personas pueden sentirse eufóricas y animadas, o disfóricas, angustiadas y deprimidas. Después de juergas prolongadas con consumo de cocaína se puede observar fatiga extrema, agotamiento, hipertermia, convulsiones y estado de coma. Los efectos más graves de la intoxicación aguda con cocaína repercuten en el sistema nervioso central y el cardiovascular, ya que dan por resultado convulsiones y complicaciones cardiacas. La taquicardia y las arritmias precipitan la fibrilación ventricular y la muerte repentina. La estimulación del SNC va seguida de depresión grave del mismo sistema, lo cual ocasiona insuficiencia respiratoria y colapso cardiovascular. Las personas con enfermedad cardiovascular subyacente corren mayor riesgo de complicaciones y muerte súbita. Las reacciones psicóticas que suelen suscitarse después del uso prolongado son similares a las que se observan con las anfetaminas.

El tratamiento de la intoxicación con cocaína es similar al que se aplica en casos de intoxicación con anfetaminas, es decir, de apoyo y sintomático. El diazepam es útil para controlar las convulsiones y producir sedación. En virtud de que la vida media de la cocaína es corta, el peligro más grande en la intoxicación aguda se presenta en las primeras horas. Los antipsicóticos como la clorpromacina y el haloperidol son útiles, debido a sus numerosos efectos para antagonizar la DA y la norepinefrina.

Por lo general, el tratamiento de la dependencia de cocaína requiere instruir a las personas sobre los peligros de su uso continuo, y las modificaciones de

la conducta para controlar el deseo compulsivo de la sustancia. Un método más reciente para controlar la dependencia a la cocaína consiste en el uso de antidepresivos tricíclicos (ADT). Se ha informado que el tratamiento con estos medicamentos aminora los efectos eufóricos de la cocaína y reduce al ansia de continuar su uso.

Drogas de diseñador

Varias de las drogas de diseñador son derivados de las anfetaminas, e incluyen metilendioxianfetamina (MDA, o "droga del amor"), metilendioximetanfetamina (MDMA, o "Adán" o "éxtasis") y metilendioxietanfetamina (MDEA, o "Eva"), y se consumen por vía oral.

Efectos farmacológicos

Estos derivados de la anfetamina producen estimulación del SNC, euforia y distorsiones visuales. Las dosis más elevadas ocasionan ansiedad, pánico, estimulación simpática excesiva y paranoia. El abuso crónico suele originar alucinaciones y alteraciones psicóticas, semejantes a la esquizofrenia.

Tratamiento

El tratamiento por intoxicación con estas sustancias es similar al de las anfetaminas y la cocaína.

Diversos fármacos psicomiméticos

Fenciclidina

La fenciclidina (PCP) fue objeto de investigación como anestésico general en humanos. Sin embargo, debido a la elevada incidencia de delirio de urgencia se eliminó de la consideración adicional para este fin, aunque todavía se utiliza en la veterinaria para inmovilizar primates. Como sustancia de abuso, ha adquirido amplia popularidad debido a sus efectos psicomiméticos.

Mecanismo de acción

La farmacología de la PCP es compleja. La fenciclidina produce numerosas acciones farmacológicas, incluso estimulación del SNC, efectos autónomos periféricos, analgesia y actividad anticonvulsiva. El efecto psicomimético que ocurre con dosis no anestésica es variable, y es resultado de las acciones mixtas de estimulación y depresión del SNC en diversos sitios del cerebro. La fenciclidina interactúa con numerosos transmisores, y se sabe que estas interacciones son causa de muchas de las acciones de la fenciclidina.

Farmacocinética

La fenciclidina se administra de varias formas: por inhalación (fumada), vía oral, por insuflación (resoplo) y por inyección intravenosa. Igual que otros anestésicos, la PCP es liposoluble y se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos donde se acumula en grasa, que es la causa de la acción prolongada del efecto.

Efectos farmacológicos

Con dosis mayores, los efectos de la PCP varían de manera considerable. Con dosis bajas hay estimulación del SNC, euforia y estimulación simpática similar a los efectos producidos por las anfetaminas. Con dosis más elevadas, los procesos intelectuales se desorientan y el habla es farfullada, seguida de parestesia, reflejos más lentos y ataxia. Son comunes los trastornos de la imagen corporal, con alargamiento y encogimiento de las extremidades. Este estado puede durar cuatro a seis horas, después del cual hay depresión, junto con un patrón de conducta paranoide. Es posible que transcurran varios días hasta que el individuo afectado regrese a su estado normal. En la toxicidad aguda, las personas exhiben angustia marcada, agitación, alucinaciones, y algunas veces conducta violenta, lo cual tiene la posibilidad de avanzar a disforia, catatonia, rigidez muscular, convulsiones, nistagmo, crisis hipertensiva, coma y la muerte.

Tratamiento de la intoxicación

El tratamiento inicial es similar al de los alucinógenos tipo LSD: un ambiente no estimulante y calma. Cuando se considera necesario, se administra propranolol para controlar el exceso de estimulación y diazepam para sedación. La acidificación de la orina a pH 5.5 aumenta la excreción de la PCP y abrevia su vida media.

Tolerancia y dependencia

En casos de uso crónico, la tolerancia a los efectos conductuales y tóxicos de la PCP se adquiere con relativa rapidez. Se ha demostrado que la fenciclidina es un reforzador positivo de la conducta, lo cual indica el desarrollo de cierto grado de dependencia, que al parecer es de naturaleza predominantemente psicológica, más que física. Cuando se presentan síntomas de abstinencia incluyen ansia de usar el fármaco, aumento de la ansiedad y depresión mental.

Marihuana

La fuente de la marihuana es una especie de planta del cáñamo, llamada *Cannabis sativa*. Las flores de la planta hembra son especialmente ricas en una resina pegajosa en la que se encuentran los

principales psicoactivos en sus concentraciones más altas. La resina que se extrae de la planta se conoce como **hashish**, y la marihuana por lo general es la planta seca y desmenuzada (semillas, flores, ramas y hojas), que se fuma como tabaco. Las sustancias farmacológicamente activas de la marihuana son compuestos que reciben el nombre de **canabinoides**. El principal canabinoide activo en la planta es el **tetrahidrocanabinol (THC)**. La resina por lo general contiene cerca de 10% de tetrahidrocanabinol.

Farmacocinética

Los canabinoides son compuestos sumamente liposolubles. La vía de administración más común de la marihuana es fumada, lo cual proporciona biodisponibilidad de 10 a 25%, según la eficiencia de la técnica de fumar. Los efectos después de fumar comienzan a los cinco a 15 minutos; alcanzan su efecto pico a los 30 a 90 minutos, y por lo general duran tres a cuatro horas. El tetrahidrocanabinol, que es muy liposoluble, se distribuye extensamente por el cuerpo, es captado por los compartimientos periféricos y por último secuestrado en el tejido adiposo. La biotransformación del THC se observa de manera predominante en el hígado, mediante el sistema enzimático microsómico. La degradación metabólica es compleja, y se han identificado cerca de 80 metabolitos diferentes. El metabolito primario es activo y equipotente con el THC. A continuación, este compuesto es biotransformado en una serie de metabolitos inactivos, que entonces son eliminados por la bilis hacia las heces, en tanto que el resto se expele por la orina.

Mecanismo de acción

No se ha esclarecido por completo el mecanismo de acción de los canabinoides. Sin embargo, recientemente se identificó un receptor en el cerebro al cual se cree se unen los canabinoides. Éste se conoce como receptor de canabinoide. Además, se identificó en el cerebro una sustancia endógena, la anandamida, que tal vez se una al receptor canabinoide, lo cual sugiere que hay muchas sustancias similares a las canabinoides que intervienen en las actividades del cerebro. Estos descubrimientos pueden ayudar en el futuro a comprender mejor las acciones de los canabinoides.

Efectos farmacológicos

Los efectos informados de la marihuana de manera más constante son enrojecimiento de la conjuntiva y aumento de la frecuencia cardiaca, que se acrecienta de 20 a 50 latidos por minuto, en relación con la dosis. Con el uso crónico se adquiere tolerancia a este efecto. Después de un cigarrillo de marihuana, el usuario suele sentir relajación física y mental, sentimientos de euforia y mayor sociabilidad. Estas sensaciones vienen y van en oleadas. La conversación y las ideas tienden a concentrarse en el "aquí y ahora", y no en circunstancias pasadas o futuras. Hay la sensación de que el tiempo transcurre lentamente. En caso de intoxicación moderada puede presentarse somnolencia, lapsos de atención y deterioro de la memoria de corto plazo. En niveles de intoxicación elevados, los reflejos se tornan lentos, la coordinación muscular disminuye, se hace evidente la ataxia y se dificultan el habla y la capacidad de concentración. El desempeño de varias tareas se deteriora, y cuanto más complejo sea el quehacer, mayor será el grado de alteración que se produce. Los estados similares al sueño, con alteraciones de la percepción auditiva y la visual, reflejan las acciones psicomiméticas de la marihuana. Los efectos psíquicos también pueden incluir disforia, reacciones agudas de pánico y ansiedad, y episodios psiquiátricos. En ocasiones, la psicosis por marihuana es causada en parte cuando se desenmascaran trastornos psiquiátricos latentes, y al parecer se presenta en situaciones de uso inusualmente fuerte. Los síntomas son delirio, desorientación y conducta esquizoide.

El uso crónico de la marihuana en los jóvenes con frecuencia se ha relacionado con el desarrollo de "síndrome de falta de motivación". Sin embargo, se trata de un tema muy controvertido. En muchos estudios se ha concluido que la falta de interés y de motivación que exhiben muchos usuarios consuetudinarios de la marihuana ya existía antes de que se iniciara el uso de la sustancia, y que la falta de motivación no es un efecto específico de la marihuana. Sin embargo, los estudiantes que usan marihuana con frecuencia durante la escuela y al estudiar, sin duda limitan su potencial académico y futuro.

En dosis bajas produce broncodilatación ligera. Sin embargo, el humo de la marihuana contiene concentraciones más elevadas de alquitrán y de algunos carcinógenos que el humo del tabaco. Su uso crónico puede producir ronquera, tos y bronquitis. Su consumo pesado da por resultado aumento de la resistencia de las vías respiratorias, y se ha relacionado con cambios precancerosos en el epitelio respiratorio.

La marihuana altera los niveles plasmáticos de algunas hormonas reproductivas. En los varones, los niveles reducidos de testosterona disminuyen la cuenta y la movilidad de los espermatozoides. En las mujeres se suprimen los niveles de hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH) y prolactina, lo cual produce ovulación esporádica y ciclos menstruales irregulares. El tetrahidrocanabinol atraviesa la placenta sin dificultades, y se han demostrado efectos teratogénicos en estudios en animales. Aunque no se han observado defectos congénitos específicos en el humano, se ha registrado peso más bajo al nacer en hijos de madres que fumaron marihuana durante el embarazo.

En estudios experimentales se ha mostrado que la marihuana causa un efecto inmunosupresor leve y transitorio. En algunos usuarios crónicos se han observado menores niveles de linfocitos T, si bien no se ha determinado la importancia clínica de este efecto.

Tolerancia y dependencia

Se ha demostrado que hay tolerancia a la marihuana, es decir, menor respuesta a una dosis determinada cuando se repite. Sin embargo, por lo general la tolerancia sólo se adquiere después del uso prolongado de grandes cantidades de marihuana. La tolerancia es variable y se alcanza en cierto grado en algunos efectos, como taquicardia, depresión del SNC y euforia. La tolerancia se revierte rápidamente después de interrumpir el uso de la marihuana. Parte de la tolerancia puede ser de origen metabólico, ocasionada por la inducción de enzimas microsómicas. Igual que con el tabaquismo crónico, los alquitranes y residuos del humo de la marihuana estimulan al sistema enzimático microsómico. Sin embargo, este efecto en el metabolismo no explica toda la tolerancia que se observa. No se ha demostrado tolerancia cruzada con otros fármacos psicoactivos.

Después de uso prolongado, la interrupción abrupta de la marihuana ha indicado cierto grado de dependencia, la cual parece ser más psicológica que física, y de una intensidad considerablemente menor a la que se observa con la cocaína y las anfetaminas. Los síntomas de abstención son leves, y similares a los que se perciben en personas que dejan el hábito del tabaquismo, e incluyen disforia, ansiedad, temblores, alteraciones del apetito y del sueño y aumento de la sudación.

Intoxicación y tratamiento

La reacción de intoxicación más común que requiere tratamiento es la respuesta aguda de pánico y angustia, en la que las personas al parecer dejan de tener el control y sienten que están perdiendo la razón. Esta reacción se observa con mayor frecuencia en usuarios sin experiencia, que desconocen las consecuencias de la marihuana. Los efectos rara vez duran más de unas cuantas horas. En casos de agitación se administra diazepam. Las reacciones psicóticas, que se describieron antes, se presentan en dosis más elevadas o con el uso prolongado y pueden requerir hospitalización y tratamiento con antipsicóticos.

Potencial terapéutico del THC

El tetrahidrocanabinol y varios de sus derivados se encuentran en proceso de investigación clínica para el tratamiento de glaucoma y como antiemético para pacientes con cáncer que reciben quimioterapia. El dronabinol es una fórmula del THC que cuenta con aprobación para usarse como antiemético con el fin de combatir las náuseas y el vómito que acompañan a la quimioterapia. Recientemente también se aprobó como estimulante del apetito y para la prevención de pérdida ponderal en pacientes con diagnóstico confirmado de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Relacione la descripción en la columna izquierda con el término adecuado de la columna derecha.

___ **1.** Debido a esto, las dosis de un medicamento que se toma inmediatamente después de otro disminuye los efectos.

___ **2.** Debido a esto, y para obtener los efectos deseados, cada vez se consumen mayores dosis de una sustancia.

___ **3.** Sustancia farmacológicamente activa que se encuentra en la planta de la marihuana.

___ **4.** Debido a esto, para prevenir la abstinencia se requieren cada vez mayores dosis de una sustancia.

___ **5.** Distorsión de la percepción sensorial que ocurre con el uso del LSD.

___ **6.** Efecto alucinógeno del LSD que se revive mucho después de haberse consumido.

a. canabinoide
b. tolerancia cruzada
c. dependencia
d. *flashback*
e. sinestesia
f. tolerancia

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Describa brevemente el síndrome psicomimético. _____

2. Mencione los efectos farmacológicos que produce el LSD. ¿Qué es la sinestesia? _____

3. Describa el desarrollo de la tolerancia al LSD. ¿A qué se refiere el término *tolerancia cruzada*? _____

4. ¿Cuál es el tratamiento ordinario para la intoxicación con LSD o con alucinógenos? _____

5. ¿Qué mecanismo de acción es común a las anfetaminas y a la cocaína? _____

6. ¿Cuáles son las características de la tolerancia y dependencia a los estimulantes psicomotores? _____

7. Describa los efectos farmacológicos que produce la fenciclidina (PCP). _____

8. ¿A qué se refieren los términos *marihuana*, *canabinoide*, *tetrahidrocanabinol (THC)* y *hashish*? _____

9. Diga cuáles son los efectos farmacológicos comunes que produce la marihuana. _____

10. ¿Cuáles son los efectos adversos que se relacionan con el uso crónico de marihuana? _____

Relacione la descripción en la columna izquierda con la fase correspondiente del uso de alucinógenos que aparece en la columna derecha.

___ **11.** Produce los efectos que desea el usuario.

___ **12.** Ocurre justamente después de la absorción del alucinógeno.

___ **13.** Un "mal viaje".

___ **14.** Consiste en estimulación del SNC y cambios autónomos que son de naturaleza predominantemente simpaticomimética.

___ **15.** Produce distorsiones sensoriales y seudoalucinaciones.

___ **16.** Característica de un efecto máximo de la sustancia.

___ **17.** Alteran los pensamientos y produce despersonalización, alucinaciones y episodios psicóticos.

a. fase psíquica
b. fase sensorial
c. fase somática

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Marco trabaja en una sala de urgencias que recibe muchos casos de sobredosis de sustancias ilícitas. ¿Cómo piensa que debe tratar a los siguientes pacientes?

a. La paciente A presenta toxicidad con LSD y muestra ansiedad, paranoia y alucinaciones reales (a diferencia de seudoalucinaciones, que la persona sabe que no son reales).

b. El paciente B tiene signos y síntomas de intoxicación con morfina, como hipertermia, sudación copiosa, dificultad respiratoria, electrocardiograma (ECG) anormal e hipertensión.

c. La paciente C llegó con intoxicación con cocaína, después de uso continuo y prolongado de la sustancia. Tuvo una convulsión leve y muestra conducta psicótica, hipertermia y agotamiento.

2. Suponga que trabaja en una línea de atención telefónica de urgencias de abuso de sustancias. ¿Qué aspecto de abuso muestra cada una de las siguientes personas que llamaron?

a. La persona A dice que necesita ayuda para dejar la cocaína. Su principal razón para hacerlo es que ya no tiene dinero para comprar la cantidad de cocaína que necesita para sentirse bien. Agrega que parece que cada día consume más, y ya no se siente tan bien como se sentía cuando comenzó a utilizar la droga.

b. La persona B cree necesitar ayuda médica para su problema con la cocaína. La ha estado consumiendo durante varios meses, y cada vez necesita dosis mayores para no sentirse enfermo y agotado. No puede imaginar seguir sin cocaína, pero sabe que tampoco puede seguirse sintiendo así.

3. Una colega del trabajo le confía que trabajar tiempo completo, asistir a la escuela y atender a su hijo y a su esposo es agotador, de modo que en ocasiones toma anfetaminas para salir adelante. No considera que se trate de un problema, porque sólo las usa cuando las necesita. ¿Qué debe hacer usted?

4. Se encuentra en casa de un colega, el cual saca marihuana. ¿Usted qué haría?

5. Un colega del trabajo padece problemas sinusales crónicos. Después de varios meses, le confía que usa cocaína como forma recreativa. ¿Usted qué debe hacer?



Conexión en Internet

Las siguientes páginas de Internet proporcionan información amplia sobre muchos aspectos de abuso de sustancias, y educación sobre abuso de sustancias, que le pueden ser de utilidad para preparar informes y presentaciones:

American Council for Drug Education (http://www.ACDE. org), **National Institute on Drug Abuse** (http://www.nida.nih. gov), **National Clearinghouse for Alcohol and Drug Information** (http://www.health.org).

Visite esta última página y haga clic en *Alcohol and Drug Facts* ("Información sobre Alcohol y Fármacos"). Bajo este encabezado se encuentran subencabezados para *cocaína, crack, alucinógenos, marihuana, metanfetaminas* y otros. Busque estos encabezados para obtener información adicional sobre el abuso de las sustancias que se incluyeron en este capítulo.

Lecturas adicionales

Abraham, H. D., and Aldridge, A. M. 1993. Adverse consequences of lysergic acid diethylamide. *Addiction* 8:1327.

Des Jarlais, D. C., and Friedman, S. R. 1994. AIDS and the use of injected drugs. *Scientific American* 270 (2):82.

Evanko, D. 1991. Designer drugs. *Postgraduate Medicine* 89 (6):67.

Hannan, D. J., and Adler, A. G. 1990. Crack abuse. *Postgraduate Medicine* 88 (1):141.

Hess, D., and DeBoer, S. 2002. Ecstasy. *American Journal of Nursing* 102 (4):45.

Understanding drug addiction: Implications for treatment. 1996. *Hospital Practice* 31 (10):47.

Zafar, H., Vaz, A., and Carlson, R. W. 1997. Acute complications of cocaine intoxication. *Hospital Practice* 32 (2):167.

capítulo

16 Antiepilépticos

Enfoque del capítulo

En este capítulo se explican la clasificación y las características de los distintos tipos de epilepsia, y se describen las diferentes clases de fármacos que se utilizan para el tratamiento y el control de estos diferentes tipos. También se describe la farmacología de los medicamentos.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo, será capaz de:

- describir los tres tipos diferentes de epilepsia
- mencionar dos medicamentos que se usan específicamente para tratar cada tipo de epilepsia
- explicar tres efectos adversos de cada clase de medicamento que se usa en el tratamiento de la epilepsia

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

anticonvulsivo: medicamento que previene o detiene una crisis convulsiva.

antiepiléptico: medicamento que se usa para prevenir convulsiones epilépticas.

clónico: espasmo convulsivo en que se alternan rigidez y relajación en sucesión rápida.

convulsión: descarga anormal de neuronas cerebrales que altera la conducta o la actividad motora, o ambas.

convulsión de ausencia: convulsión generalizada que no involucra convulsiones motoras; también se conoce como ausencias típicas.

convulsión generalizada: convulsión que se origina en los hemisferios cerebrales, con afección en ambos.

convulsión tonicoclónica: convulsión generalizada que se caracteriza por convulsiones motoras tónicas y clónicas en todo el cuerpo.



convulsiones parciales: convulsión que se origina en una región del cerebro y que puede difundirse a otras regiones.

epilepsia: estado que se caracteriza por convulsiones periódicas o recurrentes.

estado epiléptico: serie continua de convulsiones tonicoclónicas o de gran mal.

tónico: espasmo convulsivo que se caracteriza por contracciones musculares sostenidas.

INTRODUCCIÓN

La **epilepsia** es un estado que consta de convulsiones periódicas que pueden producir convulsiones motoras. Una **convulsión** se define como una descarga anormal de neuronas cerebrales, que ocasiona que las células nerviosas se tornen hiperexcitables, de manera que provocan descargas no controlables. El resultado suele ser alteración o pérdida temporal del estado de conciencia, en ocasiones acompañado por alguna forma de fasciculación muscular o convulsión motora.

Cuando la causa de la epilepsia no puede determinarse, se le denomina epilepsia idiopática. Cuando la causa se relaciona con factores específicos, como tumores cerebrales, defectos congénitos o enfermedades infecciosas, se le denomina epilepsia sintomática.

TIPOS DE EPILEPSIA

Existen muchos tipos diferentes de epilepsia, y el diagnóstico adecuado es esencial para seleccionar el tratamiento correspondiente. Una herramienta de diagnóstico importante que sirve de auxiliar para la detección de epilepsia es el electroencefalograma (EEG), que registra la actividad eléctrica del cerebro. Cada uno de los tipos específicos de epilepsia produce patrones eléctricos característicos, que pueden registrarse fácilmente en el EEG e identificarse. La clasificación de las distintas epilepsias se basa en un examen neurológico y en la evaluación EEG. A continuación se describen los tipos más comunes de epilepsia.

Convulsiones generalizadas

Las **convulsiones generalizadas** se originan en los hemisferios cerebrales, con afección de ambos, y se clasifican como convulsiones tonicoclónicas, mioclónicas y de ausencia.

Convulsiones tonicoclónicas

Estas convulsiones producen contracciones motoras involuntarias del cuerpo completo y se conocen también como convulsiones de tipo **gran mal**. Las convulsiones **tónicas** son espasmos convulsivos que se caracterizan por contracciones musculares sostenidas. Las convulsiones **clónicas** son espasmos convulsivos con alternancia de rigidez y relajación en sucesión rápida. En las convulsiones tonicoclónicas se observan también micción y defecación no controladas. Una crisis por lo general dura uno a dos minutos. Después de las convulsiones, las personas sienten confusión, fatiga y dolor muscular. La serie de convulsiones tonicoclónicas sin interrupción recibe el nombre de **estado epiléptico**, el cual es una urgencia médica mayor y requiere tratamiento inmediato para evitar la muerte.

Convulsiones mioclónicas

Este tipo de convulsiones producen contracciones involuntarias motoras que suelen ser breves y limitadas a una parte del cuerpo. Sin embargo, es posible que se extiendan y se vuelvan generalizadas.

Convulsiones de ausencia

Las **convulsiones de ausencia** son convulsiones generalizadas que por lo general se limitan a un breve deterioro de la conciencia, lo cual puede adoptar la forma de fijar la mirada o parpadear rápidamente durante 10 segundos a 2 minutos. Aunque hay alteración del estado de conciencia, las personas no se caen ni sufren convulsiones motoras. Después de una convulsión de este tipo, la actividad suele continuar como si nada hubiera sucedido. Este tipo de epilepsia también se conoce como “de pequeño mal”.

Convulsiones parciales

Las **convulsiones parciales** se clasifican como sencillas o complejas.

Convulsiones parciales sencillas

Pueden ser de naturaleza sensorial o motora; a menudo involucran una región limitada del cerebro y se manifiestan con cambios sensoriales (entumecimiento) o fasciculaciones musculares, que se restringen a una parte del cuerpo. Estas

convulsiones son de duración breve y por lo general sin pérdida de conciencia.

Convulsiones parciales complejas

En la mayor parte de los casos, estas convulsiones incluyen pérdida de conciencia por no más de dos minutos, y se acompañan de un tipo de movimiento característico que se ha definido como "sin propósito", porque no tiene objetivo ni involucra cosas como chasquido con los labios. El término *psicomotor* se utiliza también para describir estas convulsiones. Después de la crisis, la persona no suele recordar lo que ocurrió. Las convulsiones parciales complejas se extienden para abarcar otras partes del cuerpo, o volverse tonicoclónicas y afectar a todo el cuerpo.

Medicamentos que se usan para controlar la epilepsia

Todos los medicamentos primarios que se utilizan para el tratamiento de la epilepsia tienen propiedades anticonvulsivas. El **anticonvulsivo** se define como el fármaco que por lo general se administra por vía IM o IV, y que evita o detiene las crisis convulsivas. El término **antiepiléptico** infiere que el medicamento, que en la mayor parte de los casos se administra por vía oral, puede usarse de manera profiláctica para reducir o prevenir convulsiones epilépticas. No todos los medicamentos con actividad anticonvulsiva se usan en casos de epilepsia, ya que muchos anticonvulsivos producen un cambio considerable de sedación que interfiere con el desempeño de las actividades cotidianas.

Los antiepilépticos disminuyen la excitabilidad de las células del cerebro, y en consecuencia reducen la incidencia y gravedad de las convulsiones, acción que permite que las personas afectadas tengan mayor control sobre su vida cotidiana. Hay diversas clases de medicamentos que tienen propiedades antiepilépticas. Cada una se describirá en relación con el tipo de epilepsia para la que se usa. En el cuadro 16:1 se resumen los antiepilépticos de uso más frecuente y sus principales indicaciones.

Barbitúricos

Los barbitúricos, ya descritos respecto de sus propiedades sedantes e hipnóticas, son excelentes anticonvulsivos. Todos con propiedades anticonvulsivas, pero sólo unos cuantos, como el fenobarbital y el mefobarbital, tienen la propiedad adicional de ser antiepilépticos. En dosis menores, los barbitúricos tienen un efecto selectivo para prevenir convulsiones. La sedación y la hipnosis son los efectos farmacológicos comunes que producen los barbitúricos. Sin embargo, en el tratamiento de la epilepsia, la sedación o la hipnosis excesiva es un efecto secundario no deseado. Por fortuna, la tolerancia a los efectos sedantes e hipnóticos se adquiere con el uso crónico. Los barbitúricos se usan solos, o en combinación con otros antiepilépticos.

CUADRO 16:1 Antiepilépticos más usados, con sus indicaciones principales

MEDICAMENTO	INDICACIÓN PRINCIPAL	LÍMITE DE DOSIS DE MANTENIMIENTO ORAL COMÚN EN ADULTOS
carbamacepina	Convulsiones parciales y generalizadas tonicoclónicas	800 a 1 200 mg
fenobarbital	Convulsiones parciales y generalizadas tonicoclónicas	60 a 200 mg
fenitoína	Convulsiones parciales y generalizadas tonicoclónicas	300 mg
ácido valproico	Todas las convulsiones generalizadas y parciales	200 a 400 mg
clonazepam	Convulsiones mioclónicas, de ausencia y acinéticas	1.5 a 10 mg
etosuximida	Convulsiones de ausencia	750 a 1 500 mg
trimetadiona	Convulsiones de ausencia	900 a 1 800 mg
diazepam	Estado epiléptico	Inyección IV lenta, 5 a 10 mg
felbamato	Convulsiones parciales	1 200 a 3 600 mg
gabapentina	Convulsiones parciales	300 a 1 800 mg

Mecanismo de acción

Como se mencionó en el capítulo 12, una de las acciones de los barbitúricos es la de incrementar los efectos inhibitorios del neurotransmisor ácido gamma aminobutírico (*gamma-aminobutyric acid*, GABA), lo cual suprime en el cerebro la excitabilidad de las neuronas epileptógenas y hace menos probable que descarguen e inicien una convulsión. El efecto del GABA ocurre con dosis menores, y por consiguiente limita la acción sedante y depresora de los barbitúricos.

Indicaciones clínicas

Los barbitúricos, como el fenobarbital, se usan principalmente para el tratamiento de todo tipo de convulsiones parciales, y en el control de las tonicoclónicas.

La interrupción repentina de estos medicamentos puede producir convulsiones. Por consiguiente, cuando se desea retirar un barbitúrico, debe reducirse paulatinamente la dosis durante el transcurso de una a dos semanas.

Hidantoínas

El medicamento más importante de esta clase es la fenitoína, la cual es un antiepiléptico muy potente que puede usarse en varios tipos de epilepsia, y tal vez sea el antiepiléptico disponible de mayor importancia. Una ventaja significativa de la fenitoína es que produce poca sedación. La etotoína y la fosfenitoína son otras hidantoínas.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la fenitoína y de otras hidantoínas comprende influir en los iones de sodio en las células del cerebro. Al parecer, en la epilepsia se altera la distribución de los iones que intervienen en la actividad eléctrica del cerebro. La fenitoína reduce el nivel de iones de sodio (Na^+) al interior de las células nerviosas, y este cambio disminuye la hiperexcitabilidad de éstas al iniciar la convulsión epiléptica. En consecuencia, la incidencia de convulsiones se aminora drásticamente en la mayoría de los pacientes epilépticos.

Indicaciones clínicas

La fenitoína se usa para todos los tipos de convulsiones parciales, y también para las tonicoclónicas generalizadas.

Efectos adversos

Los efectos adversos de cada una de las hidantoínas son similares. La mefenitoína causa la mayor incidencia de este tipo de efectos, en tanto que la etotoína provoca los menos. Los resultados adversos más comunes afectan al cerebelo, y los síntomas son mareo, alteraciones visuales y desequilibrio ortostático. Entre otros efectos se encuentran exantemas, hirsutismo e hiperplasia gingival. La higiene dental adecuada ayuda a prevenir este problema en las encías.

Carbamacepina

La carbamacepina se relaciona estructuralmente con los antidepresivos tricíclicos. Su mecanismo de acción es similar al de la fenitoína e implica una acción para bloquear los canales de los iones de sodio.

Esta acción reduce la cantidad de iones de sodio al interior de las células nerviosas e inhibe la alta frecuencia y la descarga repetitiva de las neuronas. Asimismo, este medicamento contiene propiedades analgésicas, las cuales son útiles en el tratamiento de la neuralgia del trigémino y estados relacionados.

Indicaciones clínicas

La carbamacepina se utiliza para el tratamiento de todos los tipos de convulsiones parciales y generalizadas tonicoclónicas.

Efectos adversos

Los efectos secundarios comunes incluyen náuseas, vómito, diplopía, somnolencia y mareos. Los efectos más graves son alteraciones hepáticas, ictericia y depresión de la médula espinal, que puede producir anemia aplásica. En sobredosis, la carbamacepina ocasiona convulsiones y depresión respiratoria.

Ácido valproico

El ácido valproico es uno de los pocos medicamentos que se utiliza en todos los tipos de epilepsia. Su mecanismo de acción se relaciona con su capacidad de aumentar los niveles de GABA, que es el neurotransmisor inhibidor del sistema nervioso central (SNC). El ácido valproico tiene pocos efectos para causar sedación.

Efectos adversos

Los efectos secundarios más comunes del ácido valproico son náuseas, vómito, diarrea y temblores. El problema más grave que produce es el desarrollo de toxicidad hepática potencialmente fatal, sobre todo en pacientes jóvenes. La causa de esta toxicidad se ha relacionado con los metabolitos del ácido valproico, que son hepatotóxicos.

Primidona

La primidona se relaciona químicamente con los barbitúricos. La mayor parte del medicamento se metaboliza y se convierte en el cuerpo a fenobarbital, el cual se cree que es el responsable de casi todo el conjunto de sus efectos antiepilépticos. Sus usos y efectos adversos son similares a los del fenobarbital.

Medicamentos que se usan para el tratamiento de convulsiones de ausencia

Succinimidas

Las succinimidas son un grupo de compuestos que sólo se utilizan para el tratamiento de convulsiones de ausencia. La succinimida más importante y de uso más difundido es la etosuximida, la cual tiene una vida media más larga, que por lo general permite una dosis dos veces al día. Su mecanismo de acción se relaciona con la capacidad de la etosuximida de reducir corrientes específicas de calcio (corrientes T) en el tálamo. Se cree que estas corrientes de calcio desempeñan una importante función en las convulsiones de ausencia.

Es común que las succinimidas produzcan alteraciones GI, como náuseas, vómito y diarrea, además de que es posible que ocurra cierto grado de somnolencia y de mareo. En ocasiones se presentan trastornos hemáticos, como leucopenia.

Oxazolidinedionas

Las oxazolidinedionas son otra clase de medicamentos que se usan principalmente en casos de convulsiones de ausencia. Los dos principales medicamentos de esta clase son la trimetadona y la parametadiona. La primera es más eficaz que la segunda, aunque también produce mayor incidencia de efectos adversos. No se ha esclarecido adecuadamente el mecanismo de acción de estos medicamentos.

Las oxazolidinedionas son considerablemente más tóxicas que las succinimidas. Uno de los efectos adversos característicos de las oxazolidinedionas es la hemeralopía, o "ceguera de nieve", una alteración visual en la que los pacientes parecen ver todo a través de una nevada. Por lo general, las reacciones de hipersensibilidad, como exantemas y trastornos hemáticos, requieren terapia alterna. Asimismo, se ha informado de casos de daño hepático y renal.

Benzodiacepinas

Como se mencionó en el capítulo 13, las benzodiacepinas tienen actividad anticonvulsiva, ya que incrementan los efectos de inhibición del GABA. El diazepam, el clonazepam y el lorazepam son los fármacos que se utilizan como anticonvulsivos. El diazepam y el lorazepam suelen administrarse por vía intravenosa para detener las convulsiones en progreso, en la mayor parte de los casos convulsiones tonicoclónicas. Aunque estos medicamentos tienen vida media bastante larga, su efecto anticonvulsivo sólo dura 30 a 60 minutos, por lo que es necesario readministrarlos. El clonazepam también se usa como antiepiléptico en el tratamiento de convulsiones mioclónicas y acinéticas, y en casos de convulsiones de ausencia que no responden a la etosuximida. El principal efecto secundario de estos medicamentos para el tratamiento de convulsiones es la sedación. En el capítulo 13 se mencionaron los efectos adversos de las benzodiacepinas.

Antiepilépticos más nuevos

Felbamato

El felbamato es un fármaco relativamente nuevo que se indica para el tratamiento de las convulsiones parciales. Su mecanismo de acción se ha relacionado con la capacidad que tiene de interferir con los iones de sodio, de manera similar a las acciones de la fenitoína. Por desgracia, el felbamato se ha relacionado con el desarrollo de anemia aplásica e insuficiencia hepática. Por lo tanto, se reserva para pacientes que no responden a otros medicamentos y cuya epilepsia es tan grave que los beneficios de la terapia exceden los riesgos de experimentar estos efectos adversos graves.

Gabapentina

La gabapentina es similar en estructura al GABA y se diseñó para que actuara de manera similar. Sin embargo, este medicamento al parecer funciona por otros mecanismos que no se han determinado claramente. La gabapentina se usa para el tratamiento de convulsiones parciales en pacientes de más de 12 años de edad, en combinación con otros antiepilépticos. Los efectos adversos más comunes son somnolencia, ataxia, fatiga, náuseas y mareo.

Lamotrigina

La lamotrigina no se relaciona con otros antiepilépticos. Aunque su mecanismo de acción no se ha determinado claramente, se cree que interfiere con los iones de sodio. El medicamento se usa en combinación con otros antiepilépticos para el tratamiento de las convulsiones parciales. Los efectos adversos más comunes incluyen mareo, ataxia, somnolencia, cefalea, alteraciones visuales y exantemas.

Levetiracetam

El levetiracetam no se relaciona con otros antiepilépticos y su mecanismo de acción se desconoce en gran medida. La indicación principal para su uso es como terapia adjunta en el tratamiento de convulsiones parciales en adultos. El medicamento puede tomarse con alimentos o sin ellos. Los efectos adversos que más se informan son somnolencia, mareo, cefalea y nerviosismo.

Tiagabina

Se piensa que la tiagabina bloquea la recaptación del transmisor inhibidor GABA, lo cual permite que haya más GABA disponible para la estimulación

de receptores. El medicamento se indica para el tratamiento de convulsiones parciales, y debe tomarse acompañado de alimentos. Entre los efectos adversos comunes se encuentran náuseas, alteraciones GI, dolor abdominal, mareo, temblores, nerviosismo, confusión mental y tos.

Tratamiento del estado epiléptico

En la actualidad, el diazepam es el medicamento preferido para el tratamiento del estado epiléptico. Se administra por vía intravenosa para detener las convulsiones en progreso. Debido a su breve duración de acción anticonvulsiva, quizá se requiera su administración repetida. Por lo general, los otros antiepilépticos, como la fenitoína, que tienen mayor duración y que se usan para el control crónico de la epilepsia, se administran al mismo tiempo.

Uso de antiepilépticos durante el embarazo

En pacientes epilépticas, a menudo la actividad convulsiva aumenta durante el embarazo. Las convulsiones epilépticas, sobre todo si son frecuentes y graves, pueden producir efectos dañinos en el desarrollo del feto. La epilepsia y los medicamentos que se usan para tratarla se han relacionado con mayor riesgo de mortalidad infantil y efectos teratógenos (malformaciones fetales). La Food and Drug Administration (FDA) ha asignado categorías C y D de embarazo a los antiepilépticos. El riesgo parece incrementarse con el número de medicamentos usados. De ser posible, la práctica general es evitar su uso durante el embarazo, a menos que las convulsiones de la madre planteen una amenaza grave a la salud. Si se requiere tratamiento con antiepilépticos, la práctica es limitar su uso a uno, en la dosis más baja que brinde un nivel de control aceptable. La carbamacepina, la fenitoína, el valproato y especialmente la trimetadiona son los fármacos que más se asocian a malformaciones fetales, las cuales suelen incluir defectos craneofaciales, defectos del tubo neural, como espina bífida, y otras demoras del desarrollo. La deficiencia de ácido fólico también se ha relacionado con el desarrollo de espina bífida, y la práctica actual consiste en recomendar complementos de ácido fólico durante el embarazo.

Interacciones de los antiepilépticos

Con los antiepilépticos existen diversas interacciones farmacológicas. Cuando se usan en combinación, suelen producir interacciones farmacológicas entre sí. La carbamacepina, el fenobarbital y la fenitoína causan inducción de las enzimas microsómicas y aumentan la velocidad del metabolismo de cualquier otro medicamento que requiera metabolismo microsómico, lo cual reduce los efectos y la duración de los medicamentos que requieren metabolismo. El ácido valproico inhibe a las enzimas microsómicas y por ello incrementa los efectos de los fármacos que requieren metabolismo microsómico. La cimetidina y otros medicamentos que inhiben las enzimas microsómicas aumentan las concentraciones y los efectos de los anticonvulsivos que necesitan del metabolismo microsómico, en especial la carbamacepina.

La mayor parte de los antiepilépticos tienen alto grado de unión a la proteína plasmática, y pueden desplazar y ser desplazados por otros medicamentos con esa afinidad de unión a las proteínas, lo cual aumenta la concentración de medicamento libre (fracción no unida) de la sustancia desplazada y produce mayores efectos farmacológicos.



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Vigilar los signos vitales del paciente cuando se administran anticonvulsivos por vía intravenosa, sobre todo al tratar convulsiones en proceso.

Explicarle los efectos secundarios comunes de la mayor parte de los medicamentos: náuseas, mareo, ataxia y sedación.

Advertirle los riesgos de participar en actividades peligrosas, como conducir bajo la influencia del medicamento.

Instruirlo a que tome el medicamento con alimentos, si hay exceso de náuseas o alteraciones GI, sobre todo con carbamacepina, etosuximida y fenitoína.

Explicarle la importancia de que tome los medicamentos como se le receten, y los peligros de saltarse tomas, lo cual puede precipitar convulsiones.

Indicarle que informe de convulsiones y de otros efectos adversos importantes.

Indicarle que no tome otros medicamentos, a menos que sea por indicación del médico o farmacéutico.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Relacione la descripción en la columna izquierda con el término adecuado de la columna derecha.

___ **1.** Medicamento que previene o detiene una crisis convulsiva.

___ **2.** Medicamento que previene las convulsiones epilépticas.

___ **3.** Estado que se caracteriza por convulsiones periódicas.

___ **4.** Convulsión generalizada que sólo implica deterioro breve del estado de conciencia.

___ **5.** Convulsiones que se caracterizan por contracciones involuntarias tonicoclónicas de cuerpo completo.

___ **6.** Serie continua de convulsiones tonicoclónicas.

___ **7.** Convulsión que se caracteriza por un movimiento corporal o cambio sensorial sin ningún propósito.

a. anticonvulsivo

b. antiepiléptico

c. epilepsia

d. convulsión generalizada tonicoclónica

e. convulsión de ausencia

f. convulsión parcial compleja raquídea

g. estado epiléptico

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Describa lo que sucede a las células del cerebro en la epilepsia. _____

2. Diga cuáles son los tipos comunes de epilepsia y describa las características de cada uno. _____

3. ¿En qué tipos de epilepsia son de suma utilidad los barbitúricos y las hidantoínas? _____

4. ¿Cuál es el mecanismo de acción de la fenitoína? _____

5. Mencione los efectos adversos de la fenitoína. _____

6. ¿Qué clases de medicamentos se usan principalmente para el tratamiento de convulsiones de ausencia?

7. Mencione los efectos adversos de la trimetadiona. _____

8. ¿Cuál es el fármaco de elección para el tratamiento del estado epiléptico? _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Suponga que ayuda con los medicamentos en una clínica neurológica que recibe muchos pacientes y que se le ha pedido tratar con cada uno de los siguientes casos:

a. La paciente A, de catorce años de edad, tiene breves periodos de pérdida de conciencia. Después de cada convulsión, continúa con lo que estaba haciendo como si nada hubiera sucedido. ¿Cómo caracterizaría el tipo de epilepsia de esta paciente? _____

b. El paciente B tiene epilepsia de ausencia. Mencione por lo menos dos medicamentos diferentes que se recetan para este tipo de epilepsia. _____

c. ¿Qué aconsejaría al paciente C sobre los efectos adversos del antiepiléptico trimetadiona? _____

d. La paciente D presenta convulsiones tonicoclónicas en progreso. ¿Qué debe hacerse? _____

2. Suponga que es un instructor del área de salud y trabaja para una organización de conservación de la salud. Recientemente se le asignó la tarea de diseñar un folleto, o cartel, para pacientes epilépticos, con advertencias sobre los efectos adversos de los antiepilépticos de uso más difundido: los barbitúricos y las hidantoínas. Elabore el diseño de su folleto o cartel en una hoja por separado.

3. Un paciente epiléptico llegó a la farmacia en la que acostumbra comprar a las 8:30 PM. Acaba de regresar de sus vacaciones, y se extravió su equipaje, incluidos su fenitoína y su fenobarbital. No tiene repuestos disponibles. ¿Cree usted que sería adecuado que el farmacéutico le diera una cantidad de urgencia suficiente para que le dure hasta que la farmacia pueda comunicarse con el médico?

4. Alfredo padece convulsiones de ausencia. La etosuximida no las ha controlado adecuadamente. El médico decidió añadir una benzodiacepina al tratamiento farmacológico. ¿Cuál sería conveniente? ¿Cuál es el límite de dosis promedio?

5. ¿Cuál de los antiepilépticos tiene una indicación adicional a la epilepsia? ¿Cuál es esa indicación?

Conexión en Internet

Entre a la página de **MedicineNet** (http://www.medicinenet.com). Bajo *Diseases and Treatment* ("Enfermedades y tratamiento"), haga clic en la letra "E" y encuentre *Epilepsy*. Obtenga información adicional sobre la epilepsia y fuentes de información adicionales.

Lecturas adicionales

Bhagwath, G., and DiSalle, M. 2001. Carbamazepine-induced generalized pustular eruption. *Hospital Physician* 37 (6):59.

Harder, A., Tuchek, J. M., and Harder, S. 1996. Seizure control: How to use the new antiepileptic drugs in older patients. *Geriatrics* 51 (9):42.

Pourmand, R. 1997. Seizures and epilepsy in older patients: Evaluation and management. *Geriatrics* 51 (3):39.

Shantz, D., and Spitz, M. 1993. What you need to know about seizures. *Nursing* 23 (11):34.

capítulo

17

ANTIPARKINSONIANOS

http://booksmedicos.org

CLASE DE MEDICAMENTOS DE UN VISTAZO



Términos clave

acetilcolina (ACH): neurotransmisor excitatorio de los ganglios basales.

discinesia: movimientos corporales involuntarios.

distonía: movimientos corporales débiles y lentos.

dopamina: neurotransmisor inhibitorio de los ganglios basales.

enfermedad de Parkinson: trastorno de los ganglios basales que suele caracterizarse por deficiencia de dopamina.

ganglios basales: grupo de cuerpos celulares que se localizan en la médula cerebral y que regulan el tono del músculo esquelético y el movimiento del cuerpo.

parkinsonismo: síntomas de la enfermedad de Parkinson que incluyen temblor en reposo, rigidez muscular y alteraciones del movimiento y equilibrio ortostático.



ENFOQUE DEL CAPÍTULO

En este capítulo se explican las causas y los síntomas de la enfermedad de Parkinson, que afecta a los ganglios basales. También se describe la farmacología de los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de esta enfermedad.

OBJETIVOS DEL CAPÍTULO

Después de estudiar el capítulo, será capaz de:

- describir los principales síntomas de la enfermedad de Parkinson
- explicar la relación entre dopamina y acetilcolina en los ganglios basales
- describir la acción de los medicamentos que aumentan los niveles de dopamina o disminuyen los de acetilcolina en los ganglios basales
- describir las acciones y los efectos adversos de cuatro diferentes tipos de antiparkinsonianos

INTRODUCCIÓN

Los **ganglios basales** son un grupo de cuerpos celulares (sustancia gris), que se localizan en la médula (sustancia blanca) del cerebro. La función principal de estos ganglios es ayudar a regular el tono del músculo esquelético y el movimiento corporal. La **enfermedad de Parkinson** es el trastorno más común con afección de los ganglios basales. En esta enfermedad, el daño celular a los ganglios basales produce **parkinsonismo.** Los síntomas incluyen temblor en reposo, rigidez muscular y alteraciones del movimiento y equilibrio ortostático.

Se cree que la enfermedad de Parkinson es ocasionada por el envejecimiento acelerado y la destrucción de las neuronas en los ganglios basales que producen dopamina. Algunos de los estados que quizá contribuyan a esta enfermedad son las infecciones virales, los tumores cerebrales y la arteriosclerosis. Algunos antipsicóticos, como la clorpromacina y el haloperidol, son propensos a causar síntomas de la enfermedad de Parkinson, en lo que se conoce como parkinsonismo. Esto se debe a que el mecanismo de acción de los antipsicóticos consiste en bloquear a los receptores de dopamina en ciertas áreas del cerebro, pero por desgracia el antipsicótico también bloquea a los receptores de dopamina en los ganglios basales.

La enfermedad de Parkinson se trata principalmente con farmacoterapia. Aunque ésta es eficaz para reducir los síntomas, la enfermedad continúa progresando debido a la destrucción continua de las neuronas que producen dopamina. En las últimas etapas de la enfermedad, las personas llegan a sufrir incapacidad física y postración en cama.

NEUROTRANSMISORES QUE AFECTAN A LOS GANGLIOS BASALES

El funcionamiento normal de los ganglios basales depende principalmente de la interacción entre dos neurotransmisores: la **acetilcolina (ACH)** y la dopamina, los cuales ayudan a regular la actividad de los nervios motores que controlan los movimientos musculares voluntarios. La ACH es un neurotransmisor excitador de los ganglios basales que incrementa el tono y la actividad musculares, en tanto que la **dopamina** es un neurotransmisor inhibidor de los ganglios basales que disminuye el tono y la actividad de los músculos.

En condiciones normales, la actividad de la ACH y la dopamina se equilibran, y permiten movimientos corporales fluidos y bien controlados. La deficiencia de dopamina en la enfermedad de Parkinson altera el equilibrio entre ambos neurotransmisores a favor de la ACH. El aumento de actividad de la ACH estimula excesivamente los nervios motores, lo cual da por resultado temblores, rigidez muscular y otros síntomas de la enfermedad de Parkinson.

FARMACOTERAPIA

Para tratar la enfermedad de Parkinson se usan varias clases diferentes de medicamentos. El objetivo de la farmacoterapia es influir en la actividad de los neurotransmisores específicos que afectan a los ganglios basales. La lógica es aumentar el nivel de dopamina, administrando levodopa (precursor de la dopamina), o aumentar la actividad dopaminérgica administrando medicamentos que estimulen a los receptores de dopamina. Además, los anticolinérgicos se usan para reducir la actividad de la ACH. En el cuadro 17:1 se resumen los medicamentos que incrementan la actividad de la dopamina.

Levodopa

En la enfermedad de Parkinson, hay deficiencia de dopamina en los ganglios basales. Aunque la dopamina no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, el precursor de la dopamina, la 1-dihidroxifenilalanina (levodopa), sí lo hace e ingresa al cerebro. La levodopa se convierte en dopamina en los ganglios basales. Conforme aumenta el nivel de la dopamina, los síntomas parkinsonianos se aminoran y se produce una notable mejoría de la movilidad física. Muchos pacientes pueden recuperar sus actividades físicas normales. Y si bien no todos responden a la levodopa, es el medicamento más eficaz disponible.

La levodopa se administra por vía oral en dosis hasta cierto punto elevadas. Inicialmente es de 0.5 a 1.0 g al día, la cual se aumenta gradualmente hasta llegar a la dosis ordinaria de 4 a 8 g al día (en tomas divididas).

CUADRO 17:1 Antiparkinsonianos que aumentan los efectos de la dopamina

MEDICAMENTO	MECANISMO DE ACCIÓN
amantadina	Estimula la liberación de dopamina de las terminales nerviosas
bromocriptina	Agonista de los receptores de dopamina
carbidopa	Inhibe la conversión periférica de la l-dopa en dopamina
levodopa	Se convierte en dopamina en los ganglios basales
levodopa/carbidopa	Combinación que inhibe la conversión periférica de l-dopa en dopamina y permite que pase más l-dopa al cerebro
pramipexol	Agonista de los receptores de dopamina
ropinirol	Agonista de los receptores de dopamina
selegilina	Inhibidor de la monoaminooxidasa B, que al inhibir el metabolismo de la dopamina en el cerebro aumenta los niveles de dopamina

Mecanismo de acción

Antes de que pueda pasar al cerebro y a los ganglios basales, gran parte de la levodopa administrada se convierte rápidamente en dopamina. Por lo general, para evitar al mínimo esta conversión prematura, la levodopa se administra junto con otro medicamento, la carbidopa, la cual inhibe a la enzima que la convierte en dopamina, para que pase más levodopa al cerebro antes que se convierta en dopamina. La carbidopa no atraviesa la barrera hematoencefálica y, por consiguiente, no evita la conversión de levodopa a dopamina en los ganglios basales. La levodopa combinada con la carbidopa es la preparación más usada del medicamento.

Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes de la levodopa son náuseas, vómito y pérdida de apetito (anorexia). En el cerebro, los niveles elevados de dopamina interfieren con los reflejos cardiovasculares que mantienen la presión arterial. En consecuencia, algunos pacientes presentan hipertensión ortostática o desmayo. En virtud de que la dopamina puede estimular a los receptores beta-1 adrenérgicos (capítulo 6), algunos pacientes aquejan frecuencia cardiaca rápida o irregular, sobre todo si en la circulación periférica se convierten grandes cantidades de levodopa en dopamina. El aumento en la formación de dopamina en el sistema límbico y el tálamo puede causar varias alteraciones conductuales y de tipo psicóticas.

Durante la terapia antiparkinsoniana son comunes diversos efectos secundarios relacionados con trastornos del movimiento. Las **distonías**, que se describen como movimientos corporales débiles y lentos, se presentan cuando los niveles de dopamina en los ganglios basales son bajos, y los niveles de ACH son elevados. Las distonías surgen con una dosis insuficiente de levodopa, o cuando comienza a desaparecer el efecto del medicamento, lo cual también se conoce como "efecto de fin de dosis". Por lo contrario, cuando los niveles de dopamina son más elevados que los niveles de ACH, hay movimientos corporales excesivos e involuntarios que se conocen como **discinesias** y se caracterizan por movimientos sin control de la cabeza, del cuello y del tronco. Las discinesias son frecuentes cuando las dosis de levodopa son demasiado altas, o se suscitan durante un tiempo breve después de la administración, cuando se alcanzan concentraciones pico en los ganglios basales. Aunque estos efectos no son de peligro de muerte, son causa de vergüenza y frustración para los pacientes.

Otro efecto que puede presentarse conforme avanza la farmacoterapia es el fenómeno de "encendido-apagado", que se caracteriza por periodos alternantes de mejoría y de empeoramiento de los síntomas parkinsonianos. Si bien este fenómeno no se ha esclarecido del todo, se cree que conlleva niveles fluctuantes de dopamina en los ganglios basales. Tomar dosis más pequeñas a intervalos más frecuentes parece ayudar, así como limitar y controlar el consumo de proteínas en la dieta. Los aminoácidos en la proteína compiten con las cantidades de levodopa que adquieren acceso al cerebro y las reducen.

Interacciones farmacológicas

Hay varios medicamentos que interfieren con la acción de la levodopa. Los antipsicóticos

(fenotiacinas y la reserpina) disminuyen su eficacia, porque bloquean los receptores de dopamina, lo cual puede causar síntomas de la enfermedad de Parkinson (parkinsonismo). La vitamina B_6, o piridoxina, incrementa la velocidad del metabolismo de la levodopa, de modo que si se utiliza como complemento vitamínico, disminuye la eficacia de esta última.

Selegilina

La selegilina es un medicamento que inhibe principalmente el metabolismo de la dopamina en el cerebro. La dopamina es metabolizada por la enzima monoaminooxidasa B. Al inhibirla, la selegilina aumenta la concentración y prolonga la duración de acción de la dopamina que se forma en el cerebro. El medicamento se usa solo, en las fases iniciales de la enfermedad de Parkinson, para hacer más lenta su progresión. Comúnmente se utiliza más en combinación con la levodopa para aumentar y prolongar los efectos de esta última.

Efectos adversos

Los efectos adversos de la selegilina se relacionan con aumento de los niveles de dopamina, y son similares a los del agonista de la dopamina (véase sección sobre Agonistas de la dopamina), pero ocurren con menos frecuencia e intensidad. En dosis muy elevadas, la selegilina también inhibe a la monoaminooxidasa (MAO) A, que es la enzima que metaboliza sobre todo a la norepinefrina, epinefrina y serotonina. Cuando se administra selegilina junto con otros inhibidores de la MAO, o con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) que se usan para el tratamiento de depresión mental, pueden suscitarse interacciones farmacológicas graves (capítulo 14).

Inhibidores de la COMT

La catecol-O-metiltransferasa (COMT) es una enzima que en situaciones normales participa en el metabolismo de la dopamina. Los medicamentos como tolcapón y entacapón inhiben a la COMT en el cerebro y la periferia, y para prolongar la duración de acción se administran con levodopa.

Los efectos adversos que ocasionan estos fármacos se deben principalmente al aumento de los niveles de levodopa y dopamina, e incluyen náuseas, alteraciones mentales y discinesias. Se ha informado que el tolcapón produce toxicidad hepática.

Agonistas de la dopamina

Los agonistas de la dopamina se unen a los receptores de dopamina en los ganglios basales, y la estimulan. Estos medicamentos son particularmente útiles conforme avanza la enfermedad de Parkinson y la capacidad de los ganglios basales de producir dopamina se afecta gravemente.

Bromocriptina

La bromocriptina es un agonista de los receptores de dopamina, los cuales por lo general son menos eficaces que la levodopa, pero de particular utilidad conforme avanza la enfermedad y se reduce la capacidad de los ganglios basales de producir dopamina. La bromocriptina se añade a la terapia en pacientes que ya reciben levodopa. Los efectos adversos son similares a los que produce la dopamina: náuseas, vómito, alteraciones mentales, hipotensión ortostática y discinesia.

La bromocriptina también inhibe la secreción de prolactina de la hipófisis al estimular los receptores de dopamina que ahí se encuentran, de modo que puede usarse para el tratamiento de galactorrea y prevenir la lactación después del parto.

Pergolida

Este agonista de los receptores de dopamina se relaciona estructuralmente con la bromocriptina. Aunque es más potente que esta última, no obstante es similar en efectos farmacológicos y adversos. Por lo general se reserva para el tratamiento de las etapas tardías de la enfermedad de Parkinson.

Nuevos agonistas de la dopamina

Recientemente fueron aprobados dos nuevos agonistas de los receptores de la dopamina. Igual que la bromocriptina, estos medicamentos estimulan a los receptores de la dopamina de los ganglios basales. El pramipexol y el ropinirol recibieron aprobación de la Food and Drug Administration (FDA). En etapas tempranas de la enfermedad de Parkinson, ambos pueden usarse solos o en combinación con levodopa, conforme la enfermedad progresa y requiere de mayor farmacoterapia.

Los efectos adversos de ambos agonistas son similares, e incluyen náuseas, mareo, somnolencia y alteraciones del sistema nervioso central (SNC), como alucinaciones. La mayor parte de estos efectos se relaciona con exceso de estimulación de los receptores de dopamina.

Amantadina

La amantadina es un fármaco benéfico para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, que se descubrió accidentalmente.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la amantadina se asocia a liberación de dopamina de su reserva neuronal

en el cerebro, lo cual aumenta la actividad de este neurotransmisor en los ganglios basales. En dosis orales de 100 a 200 mg al día, la amantadina al parecer funciona mejor cuando se usa en las etapas iniciales de la enfermedad, y en combinación con otros antiparkinsonianos.

Efectos adversos

Los principales efectos adversos de la amantadina son boca seca, alteraciones gastrointestinales (GI) y diversos efectos del SNC, por lo general alteraciones visuales, mareo y confusión. Algunos pacientes presentan, además, pigmentación cutánea peculiar que desaparece cuando se interrumpe el medicamento. La pigmentación recibe el nombre de *livido reticularis*.

Anticolinérgicos

Hace más de un siglo se observó que los anticolinérgicos, como la atropina y la escopolamina, aliviaban algunos de los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Antes del descubrimiento de la levodopa, los anticolinérgicos constituían el tratamiento principal para el parkinsonismo. Cuando hay deficiencia de dopamina en los ganglios basales, se produce exceso de actividad de ACH (colinérgica). Al bloquear las acciones de la ACH, los anticolinérgicos disminuyen el nivel de actividad colinérgica y reducen los temblores, la rigidez muscular y las alteraciones ortostáticas.

La atropina y la escopolamina ocasionan elevada incidencia de efectos secundarios anticolinérgicos periféricos. Los anticolinérgicos más nuevos que actúan principalmente en el cerebro y que producen menor incidencia de efectos adversos secundarios y periféricos son los medicamentos que se usan, e incluyen la benztropina y el trihexifenidil, entre otros. En el cuadro 17:2 se presenta una lista de anticolinérgicos.

Indicaciones clínicas

Los anticolinérgicos son menos eficaces que la levodopa y los agonistas de la dopamina. En algunos pacientes, la combinación de levodopa y un anticolinérgico produce mejorías. Los anticolinérgicos se usan también en pacientes que reciben tratamiento con antipsicóticos y desarrollan parkinsonismo. Al bloquear los receptores colinérgicos en los ganglios basales, estos medicamentos reducen los efectos de la acetilcolina y ayudan a restaurar el equilibrio de acetilcolina y dopamina que es importante para el funcionamiento normal de los ganglios basales. La farmacología básica de los anticolinérgicos se describió previamente en el capítulo 7. Sería útil revisar esa información en este momento.

Efectos adversos

Los principales efectos adversos que se relacionan con los anticolinérgicos son ocasionados por reducción de la actividad parasimpática, e incluyen boca seca, estreñimiento, retención urinaria, frecuencia cardiaca rápida y dilatación de la pupila (midriasis).

Antihistamínicos

La histamina es una sustancia que se libera de algunas células en el cuerpo (mastocitos), por lo general en respuesta a la irritación o lesión. Una vez que se libera, produce muchos de los síntomas relacionados con alergia y reacciones inflamatorias. Los medicamentos que bloquean la acción de la histamina se conocen como antihistamínicos. En el capítulo 31 se describe la farmacología de los antihistamínicos.

Mecanismo de acción

Muchos de los antihistamínicos producen efectos anticolinérgicos, y se cree que estos efectos producen la acción antiparkinsoniana. El antihistamínico que se usa con mayor frecuencia es la difenhidramina.

Efectos adversos

El efecto secundario más común de los antihistamínicos es la depresión del SNC. Además, es posible que se presenten boca seca y alteraciones GI, debido a la actividad anticolinérgica.

CUADRO 17:2 Anticolinérgicos que se usan en la enfermedad de Parkinson

MEDICAMENTO	LÍMITE COMÚN DE DOSIS DIARIA ORAL
benztropina	0.5 a 4 mg
biperidén	6 a 10 mg
prociclidina	7.5 a 15 mg
trihexifenidil	1 a 10 mg



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Cuando sea posible, medir los signos vitales para detectar disminución de la presión arterial o aumento de la frecuencia cardiaca ocasionado por los medicamentos que actúan a través de la dopamina.

Instruir a los pacientes sobre la importancia de seguir los horarios de las dosis y hacerles saber que las tomas que se salten darán por resultado dificultades en el movimiento y aumento de los síntomas parkinsonianos.

Explicarles los efectos secundarios esperados de los medicamentos que incrementan la actividad de la dopamina: náuseas, mareo, somnolencia y, en ocasiones, alteraciones del SNC, como sueños vívidos y alucinaciones.

Explicarles los efectos secundarios de los anticolinérgicos: boca seca, estreñimiento, alteraciones visuales, dificultades con la micción. Recordar que estos medicamentos se usan con precaución en pacientes con glaucoma, hipertrofia de la próstata y en ancianos.

Advertirles del efecto de fin de dosis y el fenómeno de encendido-apagado que puede suscitarse, y de la importancia de informarlo si se presentan, ya que es útil hacer ajustes a la dosis o la dieta.

Advertirles que deben ser extremadamente cuidadosos cuando participen en actividades en las que el deterioro o la pérdida temporal de movimiento pueda poner en peligro su seguridad.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Cómo se relacionan los términos *parkinsonismo* y *distonía*?

2. Defina los términos *discinesia* y *distonía*.

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Cuáles son los dos neurotransmisores que normalmente controlan la actividad de los ganglios basales? ¿Qué sucede en la enfermedad de Parkinson?

2. Describa los síntomas principales de la enfermedad de Parkinson.

3. ¿Cuál es el mecanismo de acción de levodopa? ¿Carbidopa? ¿Selegilina?

4. Mencione los efectos adversos que se relacionan con la levodopa.

5. ¿Cuáles interacciones farmacológicas son posibles en el tratamiento con levodopa?

6. ¿Por qué son útiles los anticolinérgicos en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson?

7. ¿Cuáles son los efectos secundarios que producen los anticolinérgicos? ¿Los antihistamínicos?

8. ¿Cuál es el mecanismo de acción de la amantadina?

9. Describa los mecanismos de acción de la bromocriptina.

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. El hospital de la universidad local tiene una clínica neurológica que trata a muchos pacientes con enfermedad de Parkinson. ¿Por qué se debería recetar a cada uno de los siguientes pacientes, tratados esta semana en la clínica, un medicamento diferente a levodopa/carbidopa?

   a. El paciente A ha estado tomando levodopa/carbidopa durante dos semanas y cuando se levanta de la cama se queja de sensación de desmayo, de frecuencia cardiaca acelerada y de pérdida de apetito.

b. El paciente B admite que está obsesionado con su salud y que toma varios complementos vitamínicos todos los días, incluidas todas las vitaminas B. _____

c. La paciente C está tomando *Marplan* para la depresión. _____

2. ¿Por qué se debería recetar a los siguientes pacientes un medicamento que no sea trihexifenidil?

a. La paciente D ha estado tomando trihexifenidil por una semana y se presentó con náuseas, estreñimiento, frecuencia cardiaca rápida y fiebre. _____

b. El paciente B está tomando haloperidol para el síndrome de Tourette. _____

3. Explique cómo el "desequilibrio" de los niveles de dopamina y acetilcolina en los ganglios basales causa distonías y discinesias. _____

4. Explique por qué el producto combinado levodopa/carbidopa se usa tan comúnmente en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. _____

5. ¿Cómo considera usted que la tableta de combinación levodopa/carbidopa ayudaría a que el paciente acatara el régimen, en vez de tomar levodopa y carbidopa por separado? _____

6. ¿Cuál es otra indicación para bromocriptina, además de uso para la enfermedad de Parkinson? ¿Cómo funciona? _____



Conexión en Internet

Entre al dispositivo de búsqueda **MedicineNet** (http://www.medicinenet.com). Bajo *Diseases and Treatment* ("Enfermedades y tratamiento"), haga clic en la letra "P" y encuentre *Parkinson's Disease*. Se proporciona información adicional básica muy útil sobre la enfermedad de Parkinson y los medicamentos para su tratamiento. También resalte la letra "D" y busque *Dystonia* ("Distonía"). Organice una breve presentación acerca de la descripción, las causas y el tratamiento para este trastorno. ¿Cuál es la relación de la distonía con la enfermedad de Parkinson? También puede hacer clic en el encabezado *Pharmacy and Drugs* ("Farmacia y medicamentos") para obtener información adicional sobre cualquiera de los medicamentos mencionados en estos artículos.

Lecturas adicionales

Danisi, F. 2002. Parkinson's disease: Therapeutic strategies to improve patient function and quality of life. *Geriatrics* 57 (3):46.

Jenner, P. 1995. The rationale for the use of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Neurology* 45:S6.

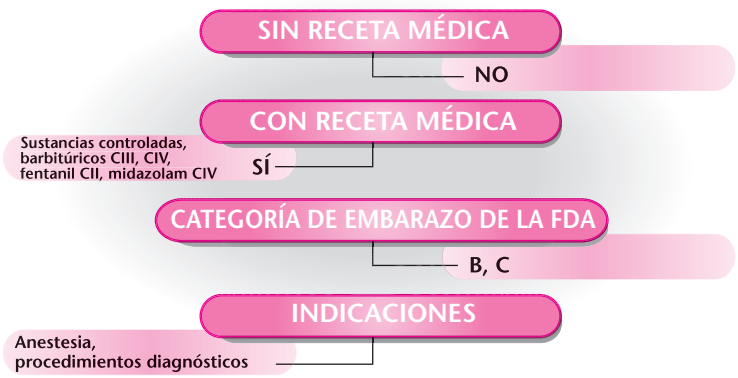
Kieburtz, K., Shoulson, I., and McDermott, M. 1997. Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson's disease. *Journal of the American Medical Association* 278:125.

capítulo

18

Anestésicos generales

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

analgesia: disminución de la respuesta al dolor, estado en que se interpreta (percibe) que los estímulos dolorosos duelan.

anestesia disociativa: forma de anestesia general en que los pacientes no parecen estar inconscientes.

anestesia general: estado profundo de inconsciencia en que no hay respuesta a los estímulos; ni siquiera a los estímulos dolorosos.

depresión bulbar: inhibición de las respuestas automáticas que controla el bulbo raquídeo, como la respiración o el funcionamiento cardiaco.

euforia: sensación de bienestar o júbilo; sentirse bien.

hidrocarburo halogenado: compuesto que contiene halógeno (cloro, flúor, bromo, yodo), en combinación con hidrógeno y carbón.

hipotálamo: centro del cerebro que influye el estado de ánimo, la motivación y la percepción de dolor.

hipoxia: reducción del abastecimiento de oxígeno a los tejidos, por debajo de la cantidad requerida para el funcionamiento psicológico normal.



Enfoque del capítulo

En este capítulo se describen los medicamentos que reducen la respuesta del paciente a estímulos dolorosos, al alterar el estado de conciencia del paciente.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo, será capaz de:

- identificar las diversas etapas de la anestesia general y describir las respuestas físicas, conforme se deprimen las funciones del sistema nervioso central (SNC)
- nombrar dos clases de anestésicos generales con base en sus vías de administración
- explicar por qué puede administrarse más de un anestésico para hacer que se relaje el músculo, sin deprimir totalmente el cerebro
- describir cómo elimina el cuerpo los anestésicos generales y cómo esto difiere de la forma en que se eliminan los anestésicos locales
- explicar qué es un complemento para la anestesia y mencionar dos ejemplos de complementos que se utilizan con la anestesia general
- mencionar tres efectos secundarios que se relacionan con el uso de anestesia

inducción de anestesia general: tiempo que se requiere para que el paciente pase del estado de conciencia a la etapa III de la anestesia.

mantenimiento de la anestesia general: capacidad de mantener a un paciente sin peligro en la etapa III de la anestesia.

neuroleptoanalgesia: estado en el que el paciente se encuentra tranquilo, en calma, sin respuesta al dolor, después de la administración combinada de un analgésico opioide y fentanil.

neuroleptoanestesia: pérdida de conciencia, más neuroleptoanalgesia producida por la administración combinada de óxido nitroso, fentanil y droperidol.

parálisis bulbar: estado en que la sobredosis de anestésicos cierra los centros cardiovascular y respiratorio de la médula, ocasionando la muerte.

sinérgico: cuando la acción resultante de la combinación de medicamentos es mayor que la suma de sus efectos farmacológicos individuales.

tejido adiposo: tejido que contiene células de grasa.

INTRODUCCIÓN

La inhibición leve de la actividad cortical reduce la angustia, en tanto que la depresión más intensa del sistema límbico y del reticular produce sueño profundo. El sueño es un estado de inconsciencia en que un estímulo, como gritar o sacudir a la persona, la despertará. La **anestesia general** es un estado más profundo de inconsciencia (sueño), en que el individuo no responde a la estimulación.

ANESTESIA GENERAL

Los medicamentos que se describieron en capítulos anteriores deprimen selectivamente al SNC. Durante la anestesia general se inhiben todas las sensaciones, y es por ello que se utiliza principalmente para prevenir reacciones a los estímulos dolorosos que se relacionan con la cirugía. Los anestésicos generales son depresores del SNC, que mediante un mecanismo desconocido inhiben su funcionamiento, y con ello cancelan el dolor.

Bajo anestesia general, el grado de depresión del SNC es mucho mayor que el que producen otros depresores (tranquilizantes, sedantes e hipnóticos) en dosis terapéuticas. Todas las regiones principales del SNC se suprimen, salvo por los centros medulares que regulan a los órganos vitales (corazón y pulmones). El anestesiólogo controla el equilibrio delicado que ocurre entre los efectos benéficos de la anestesia, y la **depresión bulbar**, que puede ocasionar parálisis medular y la muerte.

Signos y etapas de la anestesia

La anestesia general se produce al deprimir gradualmente el SNC. La secuencia de depresión se divide en cuatro etapas, como se ilustra en la figura 18:1. Durante la etapa I, la corteza cerebral es inhibida paulatinamente, y se caracteriza por menor respuesta al dolor (**analgesia**), sensación de **euforia** (bienestar o júbilo) y pérdida de conciencia (sueño).

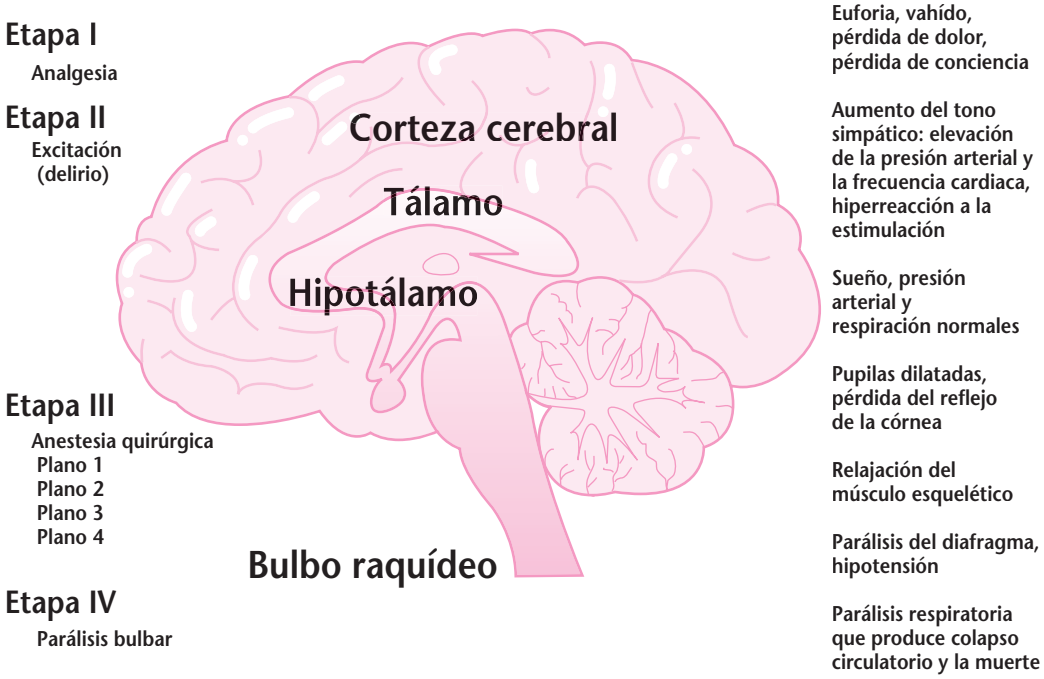
Una vez que la corteza cerebral se encuentra completamente deprimida, en la etapa II, que se conoce como la "fase de excitación", el **hipotálamo** asume el control de las funciones del cuerpo, porque no hay aumento global del tono simpático. La presión arterial, la frecuencia cardiaca, la respiración y el tono muscular se incrementan durante esta etapa, en la cual es posible que se susciten arritmias cardiacas. Sin embargo, con el tiempo se deprime también el hipotálamo, y el paciente pasa a la etapa III.

Por lo general, la etapa III se designa como anestesia quirúrgica, porque en este nivel de anestesia general la cirugía se practica de la manera más eficiente. Esta etapa se divide en cuatro planos (del 1 al 4), que reflejan la profundidad progresiva de la depresión del SNC. Durante la etapa III, las funciones cardiovascular y la respiratoria regresan a su índice normal, se inhiben los reflejos medulares y se relaja el músculo esquelético. También es posible hacer incisiones quirúrgicas sin producir dolor ni contracción del músculo esquelético.

La etapa IV es la de **parálisis bulbar**, y representa una sobredosis del anestésico general, en la que el centro cardiovascular y el respiratorio del bulbo raquídeo se inhiben y producen la muerte.

Los signos clínicos que se relacionan con cada etapa de la anestesia general varían de acuerdo con el anestésico general que se utilice. Algunos producen

FIGURA 18:1 Signos y etapas de anestesia relacionada con depresión del SNC



excelente analgesia en la etapa I, en tanto que otros no logran hacerlo sino hasta la etapa III. Sin embargo, la mayor parte de los que se usan en la actualidad son capaces de generar anestesia en las etapas III y IV, como se describió anteriormente. El anestésico que produce todas las etapas de anestesia general (I, II, III y IV) es un anestésico *completo*.

Inducción y mantenimiento

La **inducción de anestesia general** es el momento que se requiere para llevar al paciente del estado de conciencia a la etapa III. El **mantenimiento de la anestesia general** es la capacidad de mantener a un paciente, sin peligro, en la etapa III. El anestésico general ideal es aquel que, sin pasar a la etapa IV de la anestesia, produciría inducción rápida y mantenimiento lento. Además, la recuperación de la anestesia general ideal ocurriría rápidamente sin efectos secundarios.

Por desgracia, no existe un anestésico general ideal. Algunos son excelentes para la inducción (óxido nitroso, tiopental y el citrato de fentanil-droperidol), en tanto que otros lo son para el mantenimiento de la anestesia general. Asimismo, todos los anestésicos se acompañan de efectos secundarios. En la actualidad, el anestesiólogo suele utilizar una combinación de ellos para satisfacer las necesidades del cirujano y reducir al mínimo la reacción del paciente. La inducción rápida y fluida, con mantenimiento bien controlado, es la clave para una anestesia general adecuada.

Vía de administración

Los anestésicos generales se administran por inhalación o inyección intravenosa. Estas vías proporcionan distribución rápida del medicamento en la sangre, lo cual facilita la inducción fluida de la anestesia general. A diferencia de otros medicamentos, la mayor parte de los anestésicos generales no se unen a las proteínas plasmáticas, sino que se disuelven en la sangre antes de ser distribuidos a otros tejidos. Finalmente son transportados al SNC, donde ocurre el principal efecto farmacológico. El grado de depresión del SNC se relaciona con la concentración del anestésico en el cerebro. Sin embargo, el nivel de medicamento necesario para producir anestesia general varía de acuerdo con cada anestésico. La inducción y duración de la anestesia general varían también con cada anestésico y se relacionan con las propiedades físicas del medicamento.

Efectos fisiológicos

Aunque la acción principal de los anestésicos ocurre en el SNC, también influye en muchos otros tejidos. La selección del anestésico apropiado depende de la alteración del medicamento en las funciones cardiaca, bronquial o hepática.

Sistema nervioso central

A grandes rasgos, los anestésicos generales deprimen todos los tejidos nerviosos, con inhibición del sistema

voluntario (motor) e involuntario (autónomo). El funcionamiento respiratorio es deprimido mediante acción central. Sin embargo, no ocurre privación de oxígeno porque el anestesiólogo controla la ventilación. Algunos anestésicos causan secreción hipofisaria de la hormona antidiurética (*antidiuretic hormone*, ADH), lo cual da por resultado retención urinaria posoperatoria, sobre todo en ancianos.

Sistema cardiovascular

Los anestésicos generales pueden deprimir el miocardio (músculo cardiaco) y la presión arterial. Sin embargo, el grado de depresión varía según el anestésico que se utilice. La presión arterial baja, porque se inhibe el tono simpático, en tanto que la frecuencia cardiaca aumenta, debido a inhibición vagal. En ocasiones se secretan catecolaminas de la médula suprarrenal, las cuales, al circular, suelen contrarrestar la depresión miocárdica. Por otra parte, algunos anestésicos sensibilizan el corazón a la estimulación de catecolaminas, y entonces se presentan arritmias ventriculares.

Secreciones salivales y bronquiales

Los anestésicos por inhalación irritan el revestimiento de mucosa del conducto respiratorio y las glándulas salivales. Esta irritación da por resultado secreción de moco, tos y espasmos laríngeos en el paciente inconsciente.

Músculo esquelético

La depresión de los sistemas piramidales y de los reflejos medulares ocasiona relajación del músculo esquelético en la etapa III (Plano 3) de la anestesia (página 185). Sin embargo, al inhibir el funcionamiento neuromuscular algunos anestésicos producen relajación adicional del músculo esquelético. En estas situaciones, la acetilcolina suele estar bloqueada por interacción con la membrana del músculo esquelético.

Conducto gastrointestinal

Entre los efectos secundarios comunes que se relacionan con el uso de anestésicos generales se encuentran náuseas y vómito. Con frecuencia, estos efectos ocurren durante la recuperación, e incomodan al paciente. En ocasiones, la disminución de la movilidad intestinal produce estreñimiento posoperatorio.

Hígado

Se sospecha que el halotano, el enflurano y el cloroformo, en particular, son causantes de daño hepático (hepatotoxicidad). La exposición repetida a estos agentes altera la producción de enzimas, u ocasiona ictericia o necrosis hepática. Los pacientes con daño hepático, ictericia o sensibilidad conocida a estos anestésicos no deben ser expuestos a ellos.

Uso de anestésicos generales

Los anestésicos generales incluyen anestésicos de inhalación e inyectables. Además de que en la anestesia general se utilizan complementos.

Anestésicos de inhalación

Estos anestésicos incluyen líquidos volátiles, como el éter y los **hidrocarburos halogenados**, y gases, como el óxido nitroso (véase el cuadro 18:1), y por lo general se inhalan por la nariz y la boca mediante mascarilla. La mezcla del anestésico debe incluir aire (oxígeno), o el paciente desarrollará rápidamente **hipoxia** (reducción del suministro de oxígeno a los tejidos por debajo de la cantidad requerida para el funcionamiento psicológico normal). Durante el procedimiento quirúrgico, los anestesiólogos se encargan de controlar la mezcla y velocidad de administración del anestésico. Cuando se retira la mascarilla, el paciente exhala rápidamente los anestésicos de inhalación. El resultado de la exhalación es que el nivel del medicamento en sangre se reduce, y el paciente comienza a recuperarse de la anestesia general.

Gran parte de los anestésicos generales se elimina por los pulmones. Sin embargo, un porcentaje bajo de hidrocarburos halogenados (halotano, enflurano, isoflurano y metoxiflurano) se metaboliza en el hígado. Todos los anestésicos de inhalación, excepto el óxido nitroso (que no es lo suficientemente potente para mantener la etapa III, plano 3, de la anestesia) producen todas las etapas de la anestesia general, y por consiguiente pueden utilizarse para inducirla y mantenerla. El óxido nitroso ("gas hilarante") se usa sólo para inducción de la anestesia general. Sin embargo, produce tan buena analgesia que con frecuencia se usa en procedimientos dentales, o en combinación con otros anestésicos.

Anestésicos inyectables

Estos anestésicos incluyen a los barbitúricos (metohexital, tiamilal y tiopental), etomidato, cetamina, midazolam, propofol y una combinación de citrato de fentanil y droperidol (véase en el cuadro 18:1 la lista de efectos de los anestésicos inyectables). Los anestésicos de barbitúricos se utilizan para inducir o mantener la anestesia general. Estos medicamentos por lo general se administran por vía intravenosa, porque las inyecciones extravasculares causan dolor, inflamación y ulceración.

El tiopental, barbitúrico de acción ultracorta, induce anestesia general al cabo de 30 segundos, pero los niveles tisulares descienden lentamente. Los anestésicos de barbitúricos son sumamente liposolubles, y por tanto se redistribuyen a los tejidos

grasos. El medicamento se acumula en el **tejido adiposo** (de grasa) y se excreta con tal lentitud que toma mucho tiempo para que sea metabolizado y eliminado en la orina. Conforme el anestésico sale del tejido adiposo, se redistribuye a otros órganos. La redistribución del medicamento, durante el periodo de recuperación produce depresión residual del SNC (efecto de "cruda"), desorientación mental y náuseas.

Los anestésicos barbitúricos se relacionan con los mismos efectos secundarios y contraindicaciones que los demás barbitúricos (cuyos resultados adversos se describieron en el capítulo 12), y durante el posoperatorio pueden ocasionar laringospasmo o broncospasmo. Es importante observar cuidadosamente al paciente porque se puede sofocar, o aspirar líquido en los pulmones. El antecedente de evidencia de predisposición o *estado asmático* es contraindicación absoluta para el uso de tiopental o metohexital como anestésico.

El etomidato y el propofol son hipnóticos que se utilizan para inducción intravenosa de anestesia

CUADRO 18:1 Efectos secundarios y uso de la anestesia general

ANESTÉSICO	USO	EFECTO EN EL SISTEMA RESPIRATORIO	NÁUSEAS Y VÓMITO	POTENCIALMENTE HEPATOTÓXICO
Anestésicos de inhalación: líquidos volátiles:				
cloroformo	Obsoleto	Rara vez	Moderados	Sí
éter	Mantenimiento	Frecuentemente, aumenta las secreciones	Elevados	—
enflurano	Mantenimiento	Rara vez	—	Sí
isoflurano	Mantenimiento	Rara vez	Pocos	Sí
halotano	Mantenimiento	Rara vez	Pocos	Sí
metoxiflurano	Mantenimiento	Rara vez	Pocos	Sí
Anestésicos de inhalación: gases:				
óxido nitroso	Inducción	—	Pocos	Sí
Anestésicos inyectables:				
etomidato	Inducción	Broncospasmo	Pocos-moderados	—
citrato de fentanil y droperidol*	Inducción	Rara vez secreciones y laringospasmo	Pocos	—
cetamina	Inducción y mantenimiento	Salivación y laringospasmo	Elevados	—
metohexital***	Inducción y mantenimiento	Secreciones bronquiales	Moderados	—
midazolam***	Sedación e inducción preoperatorias	Salivación y broncospasmo	—	—
propofol	Inducción y mantenimiento	Salivación	Pocos-moderados	—
tiamilal**	Inducción	Secreciones bronquiales	Moderados	—
tiopental**	Inducción	Rara vez	Pocos-moderados	—

* Medicamento de programa II.
** Medicamento de programa III.
*** Medicamento de programa IV.

general. El primero no tiene actividad analgésica y surte menos efectos depresivos en el centro cardiaco y el respiratorio que los barbitúricos. Debido a su perfil cardiorrespiratorio, este medicamento ofrece ventajas en pacientes quirúrgicos de alto riesgo que no toleran la depresión tisular. El propofol se utiliza en combinación con otros anestésicos para inducir o mantener la anestesia general.

El midazolam es un depresor del SNC de acción corta que se relaciona con las benzodiacepinas (diazepam y clordiazepóxido), pero es más potente que éstas. Suele administrarse por vía intravenosa antes de procedimientos diagnósticos o endoscópicos breves para producir sedación consciente. El paciente está despierto, pero no lucha contra los procedimientos de intubación. El midazolam se usa también para inducción de anestesia general antes de la administración de otros anestésicos, o para complementar el óxido nitroso. Los medicamentos opioides preanestésicos potencian los efectos hipnóticos del midazolam, debido a la acción depresora de este último.

La cetamina es un **anestésico disociativo**, no barbitúrico, de acción corta que produce analgesia adecuada y pérdida de memoria, pero no relaja los músculos esqueléticos. Por consiguiente, el paciente parece estar despierto, pero no responde a la estimulación. Se piensa que la cetamina actúa principalmente en el sistema límbico, de modo que hay muy poca depresión respiratoria y cardiovascular. De hecho, la presión arterial y la frecuencia cardiaca se elevan durante la anestesia. Este anestésico de acción corta se metaboliza rápidamente en el hígado. Se administra por vía intramuscular o intravenosa para inducir anestesia. Por lo general, durante el periodo de recuperación se presentan sueños vívidos y alucinaciones. En un porcentaje bajo de pacientes ocurre delirio. Son varias las reacciones que se tratan con barbitúricos de acción corta. La cetamina no es un medicamento restringido, pero se relaciona químicamente con la fenciclidina, un alucinógeno con alto potencial de abuso.

Cuando se administra citrato de fentanil y droperidol, una mezcla de analgésico opioide (fentanil) y un tranquilizante (droperidol) se produce **neuroleptoanalgesia**. Este tipo de anestesia proporciona excelente analgesia mientras el paciente permanece consciente. La combinación no produce pérdida de conciencia (**neuroleptoanestesia**), a menos que se añada un tercer anestésico (óxido nitroso). Con el tiempo, el fentanil y el droperidol son metabolizados por el hígado. Los efectos secundarios inusuales que se suscitan con el uso de droperidol son síntomas extrapiramidales. En ocasiones ocurre un síndrome parkinsoniano (movimiento sin control de la lengua y la cabeza). El producto de fentanil y droperidol se administra por vía intramuscular o por inyección intravenosa lenta. Si se receta un analgésico opioide después de este tipo de anestesia, la dosis del opioide se reduce considerablemente a una cuarta parte de la dosis recomendada, porque estos medicamentos tienen acción **sinérgica** en el SNC.

Complementos para la anestesia general

Además de los agentes anestésicos, antes y después de los procedimientos quirúrgicos se utilizan periódicamente diversos medicamentos diferentes, como se indica en el cuadro 18:2. Los preanestésicos y posanestésicos se administran para auxiliar la inducción de anestesia general, contraatacar los efectos secundarios de los anestésicos o hacer que la recuperación sea más cómoda para el paciente. Muchas personas llegan a la cirugía con sentimientos de temor y aprensión, y por lo general con un grado de angustia intensa sobre el problema médico existente y preocupación por el resultado de la operación. Algunos pacientes también experimentan dolor grave a causa de su estado médico. La angustia y la estimulación del SNC tienden a neutralizar la inducción fluida a la anestesia. Por consiguiente, en ocasiones, antes de la operación se administran depresores del SNC, como opioides, analgésicos, tranquilizantes o sedantes-hipnóticos. A menudo, estos medicamentos complementos se dan la tarde anterior, para que el paciente esté tambaleante y no se percate de los preparativos previos a la cirugía.

La mayor parte de los anestésicos generales que los pacientes toman en la etapa III, plano 3 de la anestesia, producen relajación del músculo esquelético. Sin embargo, en ciertas operaciones (la abdominal y la torácica), puede ser útil que el músculo esquelético se relaje durante mucho tiempo, con depresión mínima del SNC. Para este fin, durante la intervención se administran bloqueadores neuromusculares, como la tubocurarina o succinilcolina. Estos medicamentos relajan adecuadamente el músculo esquelético, mientras el paciente se mantiene en las fases iniciales de la etapa III de la anestesia.

Para prevenir las secreciones salivales y bronquiales que inducen algunos anestésicos, pueden usarse anticolinérgicos como preanestésicos. Por lo general, las secreciones bronquiales de moco revisten las vías respiratorias y alteran la transferencia de oxígeno y del anestésico a través de los pulmones. Si no se controlan las secreciones, el resultado puede ser hipoxia.

Precauciones e interacciones farmacológicas

Muchos pacientes no se percatan de las posibles reacciones farmacológicas, alergias, o hipersensibilidad que tienen. Esta falta de conocimiento es sobre todo probable en pacientes que no se han sometido anteriormente a cirugía, ni han recibido preanestésicos. Por consiguiente, debe observarse con atención al paciente en búsqueda de

CUADRO 18:2 Medicamentos complementarios que se usan con anestésicos

CLASE FARMACOLÓGICA	ADMINISTRACIÓN	RAZÓN DE USO
Analgésicos (opioides)	Preanestesia, posanestesia	Aliviar el dolor y producir sedación
Ansiolíticos	Preanestesia	Disminuir la aprensión
Antiarrítmicos	Durante cirugía	Controlar arritmias
Antibióticos	Preanestesia	Disminuir la infección
Anticolinérgicos	Preanestesia, durante cirugía	Disminuir las secreciones salivales y bronquiales, prevenir bradicardia
Colinérgicos	Posanestesia	Aliviar la retención urinaria
Hipnótico-sedantes (agentes de acción corta)	Preanestesia	Disminuir la aprensión
Relajantes del músculo esquelético	Durante cirugía	Sostener la relajación del músculo esquelético
Tranquilizantes	Preanestesia, posanestesia	Sedar, controlar náuseas y vómito

Nota: No todos los medicamentos pueden mezclarse en la misma jeringa sin comprometer la actividad de los componentes activos. Algunas combinaciones pigmentan la solución, presentan formación de bruma o incluso precipitación, los cuales son signos de incompatibilidad farmacológica que deben servir de alerta al personal médico para desechar la solución y evitar tales combinaciones en el futuro.

cualquier reacción inusual a los medicamentos antes y después de la anestesia general.

La mayor parte de los problemas que surgen después de la anestesia general obedecen a depresión residual del SNC. A menudo, el paciente tiene sensación de "cruda", mareo o náuseas, y debe recibir ayuda, ya que la desorientación mental puede hacer que su criterio se altere y que no tenga coordinación. Los posanestésicos, como analgésicos, relajantes musculares y tranquilizantes, potencian la depresión residual del SNC de los anestésicos generales. Los antibióticos, como la estreptomicina, kanamicina y eritromicina, potencian la relajación del músculo esquelético para producir debilidad y fatiga muscular.

Varios de los anestésicos de inhalación y los complementos quirúrgicos (relajantes del músculo esquelético) producen en ciertas personas hipertermia maligna. Esta toxicidad aguda se debe a un defecto genético.

Incompatibilidades de solución

Como su nombre lo indica, los anestésicos inyectables deben ser soluciones preparadas para facilitar la administración parenteral. A menudo, y por conveniencia, los medicamentos parenterales se administran en combinación, para facilitar su manejo y reducir al mínimo el malestar del paciente al disminuir el número de inyecciones. Si se considera la variedad de medicamentos que pueden usarse durante la operación, se comprende por qué es útil combinarlos. Las mezclas se realizan añadiendo soluciones a una línea intravenosa existente, o al combinar dos o más medicamentos en una sola jeringa antes de la inyección.

Ni el producto de fentanil y droperidol, ni la cetamina, deben combinarse en la misma jeringa con un barbitúrico, ya que el resultado es precipitación del medicamento. Se ha informado que el metohexital y el tiopental son incompatibles con varios antibióticos, antihistamínicos y analgésicos opioides. Ejemplos de medicamentos que no deben combinarse con anestésicos barbitúricos son: clorpromacina, kanamicina, lidocaína, promacina, estreptomicina, tetraciclina, meticilina, metildopa y proclorperacina. El tiopental no debe combinarse con amikacina, codeína, meperidina, morfina, penicilina G, prometacina, succinilcolina ni tetraciclina, ya que puede suscitarse precipitación.

Por lo general, las soluciones que contienen barbitúricos son alcalinas (pH más alto de 10). Por regla, estas soluciones alcalinas no deben mezclarse con soluciones ácidas, porque se precipitará el barbitúrico. Tales soluciones ácidas incompatibles incluyen la atropina, escopolamina y succinilcolina. El metohexital interactúa de manera específica con

el silicón y el hule, lo cual establece que nunca debe entrar en contacto con tapones de hule o partes de jeringas tratadas con silicón.

Consideraciones especiales

Cuando se usa cualquier anestésico completo, es necesario vigilar frecuentemente los signos vitales, antes, durante y después de la anestesia. Las vías respiratorias del paciente se deben mantener despejadas durante el periodo de recuperación posoperatoria, por lo que es importante revisar si presentan signos de hipoxia (pigmentación de la piel), laringospasmo o reflejo de arqueo, que puede precipitar aspiración de líquido en los pulmones. Colocar al paciente de tal forma que el potencial de aspiración de las secreciones sea mínimo.

Asimismo, para el tratamiento de episodios de hipotensión, deben tenerse a la mano líquidos intravenosos y medicamentos vasopresores. Durante el periodo de recuperación debe vigilarse al paciente y colocarlo de tal manera que se evite la redistribución del anestésico al SNC, lo cual precipita hipotensión grave y paro respiratorio.

La sobredosis suele ser resultado de la administración de demasiado anestésico, o de una administración bastante rápida. Una vez que el anestésico se interrumpe, los efectos suelen revertirse con terapia de apoyo, reemplazo de líquidos y sustento mecánico de la respiración. Debe vigilarse continuamente al paciente hasta que los signos vitales recuperen un nivel estable aceptable.

Las náuseas posoperatorias que se relacionan con los anestésicos barbitúricos se reducen o evitan si el paciente ayuna antes de recibir el medicamento. Algunos presentan confusión mental después de la anestesia con cetaminas. En virtud de que los medicamentos como la cetamina pueden usarse como complementos en procedimientos diagnósticos, debe advertirse al paciente a no conducir ni operar maquinaria peligrosa durante 24 a 36 horas después de recuperarse de la anestesia general.



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

La exposición de los pacientes a estos medicamentos por lo general sucede en el quirófano. Para los procedimientos correspondientes, es de esperar que se vigile de cerca al paciente, durante y después de la cirugía, para asegurar que las reacciones adversas sean mínimas. Aun en procedimientos diagnósticos, es necesario observar al paciente hasta que sea claro que ya no hay riesgos inmediatos. La oportunidad de que se susciten efectos adversos es más probable cuando no se tiene información adecuada sobre los antecedentes médicos del paciente, antes de la selección de anestésicos y el régimen de premedicamentos. Los antecedentes del paciente son de extrema importancia para determinar cuáles medicamentos serán los más apropiados. La entrevista con el paciente proporcionará información esencial para reducir al mínimo las reacciones adversas a los anestésicos.

El consumo de alcohol, los medicamentos para la presión arterial, los antibióticos y el uso de productos que no requieren receta médica deben revisarse a fondo. El midazolam es potenciado por depresores del SNC, como el alcohol de las preparaciones para tos y resfriados.

El midazolam se contraindica en pacientes con glaucoma aguda de ángulo estrecho, pese a que pueda usarse en glaucoma de ángulo abierto.

La cetamina no es el medicamento de elección en pacientes en los que un aumento significativo de la presión arterial sería peligroso.

La hipersensibilidad a anestésicos o a premedicamentos por exposición previa, o ambos, o el conocimiento de que un familiar experimentó dificultades durante cirugía, permite obtener evidencia de una contraindicación a anestésicos específicos. Esto es de utilidad especial como indicación de predisposición a hipertermia maligna.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Diga cuál es el centro del cerebro que influye en el estado de ánimo, la motivación y la percepción del dolor.

2. ¿Cuál es la diferencia entre *analgesia*, *anestesia general*, *anestesia disociativa*, *depresión bulbar* y *parálisis bulbar*?

3. Explique la diferencia entre inducción de anestesia y su mantenimiento.

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿En qué difiere la anestesia general del sueño?

2. ¿Cómo se produce la anestesia general?

3. ¿Cómo difieren los efectos de los anestésicos generales en el SNC de los de anestésicos menores?

4. ¿Qué representan las diversas etapas de la anestesia?

5. ¿Qué efectos tienen los anestésicos generales en los sistemas cardiovascular y respiratorio?

6. ¿Cómo pueden los anestésicos generales producir relajación del músculo esquelético?

7. ¿En qué difieren los anestésicos de inhalación de los inyectables?

8. ¿Qué es la neuroleptoanestesia?

9. ¿Para qué se administran los diversos medicamentos complementarios? _____

_____

_____

10. ¿Qué tipos de interacciones farmacológicas pueden presentarse en pacientes posquirúrgicos? _____

_____

_____



Conexión en Internet

Las páginas de Internet que contienen información sobre anestésicos incluyen sitios dirigidos a los padres y a los prestadores de cuidados de la salud. Ahí se explican procedimientos para ayudar a los pacientes a comprender el ambiente desconocido del quirófano. El material está dirigido al público en general, y por ello es de fácil comprensión.

Entre a health.howstuffworks.com (no se necesita la "www"), que contiene una lista de temas con hipervínculos, los cuales comprenden información sobre la manera en que funciona la anestesia y sobre anestésicos de inhalación e inyectables. La información de este sitio es proporcionada por un anestesiólogo del departamento de Anestesiología de la Escuela de Medicina del Johns Hopkins.

Lecturas adicionales

Birka, A. 1999. New perspectives on the use of propofol. *Crit Care Nurse* 19 (4):18.

Haslego, S. S. 2002. Malignant hyperthermia: How to spot it early. *RN 65* (7):31.

Hazen, S. E. 1997. Elder care —general anesthesia and elderly surgical patients. *Association of Operating Room Nurses Journal* 65 (4):815.

Humphries, Y. 1997. Superiority of oral ketamine as an analgesic and sedative for wound care procedures in the pediatric patient with burns. *Journal of Burn Care and Rehabilitation* 18 (1):34.

McAuliffe, M. S. 1997. Anesthetic drug interactions. *CRNA—the Clinical Forum for Nurse Anesthetists* 8 (2):84.

Moore, J. L. 1992. Malignant hyperthermia. *American Family Physician* 45 (5):2245.

Powell, R. M. 2000. Ondansetron given before induction of anesthesia reduces shivering after general anesthesia. *Anesth Analg* 90 (6):1423.

Reimann, F. M. 2000. Synergistic sedation with low-dose midazolam and propofol for colonoscopies. *Endoscopy 2000* 32 (3):239.

Stewert-Amidei, C. 2002. Pharmacology advances in the neuroscience intensive care unit. *Crit Care Nurs Clin North Am* 14 (1):31.

capítulo

19

Analgésicos (narcóticos) opioides

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

adicción: enfermedad neurobiológica crónica en la que los factores genéticos, psicosociales y ambientales inducen cambios en la conducta de la persona para usar compulsivamente sustancias, pese al daño que éstas pueden producir.

agonista: medicamento que se adhiere al receptor e inicia una acción.

analgesia: alivio del dolor.

analgésico: sustancia (sintética o natural) que inhibe las reacciones del cuerpo a estímulos dolorosos o percepción del dolor.

analgésico no opioide: anteriormente se conocían como analgésicos no narcóticos, como los antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal antiinflammatory drugs*, NSAIDs) o inhibidores de COX-2.

analgésicos opioides: relacionados químicamente con la morfina o el opio, pero usados para aliviar el dolor.

antagonista: medicamento que se adhiere a un receptor, que no inicia la acción, pero que bloquea al agonista para que no produzca su efecto.



Enfoque del capítulo

En este capítulo se describen los medicamentos que reducen al mínimo la respuesta al dolor intenso (reacción o percepción de éste), sin alterar el estado de conciencia. Los analgésicos opioides no son anestésicos generales ni locales. En este capítulo también se considera la adicción.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo, será capaz de:

- describir las fuentes de los analgésicos opioides
- nombrar los efectos farmacológicos de estos medicamentos
- describir la absorción y el metabolismo de estos medicamentos
- mencionar los efectos adversos de estos medicamentos
- explicar el envenenamiento crítico de los opioides
- exponer las acciones de los antagonistas de los opioides
- mencionar las consideraciones especiales en el uso de analgésicos opioides y sus interacciones farmacológicas

antagonista narcótico (opioide): medicamento que se adhiere a los receptores para los opioides y desplaza al analgésico opioide o neuropéptido opioide.

antitusivo: capaz de suprimir la tos.

anuria: sin formación de orina.

dependencia física: estado en que el cuerpo requiere de una sustancia (droga) que no se encuentra normalmente en el cuerpo, para evitar los síntomas que se relacionan con el síndrome de abstinencia.

disforia: sensación de molestia o desagrado.

dolor neuropático: dolor resultante de un sistema nervioso dañado o de células nerviosas dañadas.

dolor referido: origen del dolor en una ubicación diferente a donde la persona siente el dolor.

emesis: vómito.

endógeno: que ocurre naturalmente al interior del cuerpo.

endorfinas: neuropéptidos que se producen al interior del sistema nervioso central (SNC) y que interactúan con receptores para los opioides, con objeto de producir analgesia.

espasmógeno: ocasiona que el músculo se contraiga de manera intermitente, dando por resultado un estado de espasmos.

expectorante: sustancia que causa la eliminación (expulsión) de secreciones mucosas del sistema respiratorio.

fármaco sintético: medicamento producido por un proceso químico al exterior del cuerpo.

flema: secreción del conducto respiratorio, que suele conocerse como moco.

hiperalgesia: percepción exagerada del dolor a un estímulo.

hormona antidiurética (ADH): sustancia fabricada en la hipófisis que reduce la producción de orina al permitir que los riñones reabsorban agua.

narcótico (opioide): sustancia extraída o derivada del opio, o sustancia sintética que actúa en los receptores del cerebro a modo de opiáceos para aliviar el dolor e inducir conciencia parcial (estupor).

nervio periférico: parte del sistema nervioso que se encuentra al exterior del SNC (el cerebro o la médula espinal), por lo general cerca de la superficie de las fibras tisulares o la piel.

nociceptor: células nerviosas periféricas especializadas, sensibles a lesión tisular, que transmiten señales de dolor al cerebro para la interpretación del dolor.

oliguria: cantidad de orina producida, que es menor de la normal.

opiáceo: medicamento que se deriva del opio y que origina los mismos efectos farmacológicos que el opio.

opioide: medicamento que produce los mismos efectos farmacológicos que el opio y su familia de medicamentos, o los neuropéptidos (encefalina, endorfina) que produce el cuerpo.

tolerancia: capacidad del cuerpo de alterar su respuesta (adaptarse) a los efectos farmacológicos, de modo que éstos se reduzcan al mínimo con el tiempo.

INTRODUCCIÓN

El dolor funciona principalmente como señal de protección, ya que quizás advierta de un peligro inminente (fuego) o de la presencia de una enfermedad interna (apendicitis o tumores). Por otra parte, el dolor puede ser parte del proceso de curación normal (inflamación). El alivio del dolor es deseable cuando la duración e intensidad de éste altera la capacidad de la persona de funcionar de manera eficiente. En tales situaciones son útiles los analgésicos, porque alivian el dolor sin producir pérdida del estado de conciencia.

Existen dos clases principales de analgésicos: los opioides y los no opioides. Los primeros se conocen como analgésicos fuertes, en tanto que los segundos se consideran analgésicos leves. Esta clasificación sugiere el tipo de dolor que cada grupo alivia. Los analgésicos opioides son capaces de inhibir el dolor de cualquier origen. Sin embargo, se utilizan sobre todo para aliviar el dolor moderado a grave de traumatismos, el dolor relacionado con infarto del miocardio, el dolor que se asocia a enfermedades terminales y el dolor posquirúrgico.

DOLOR

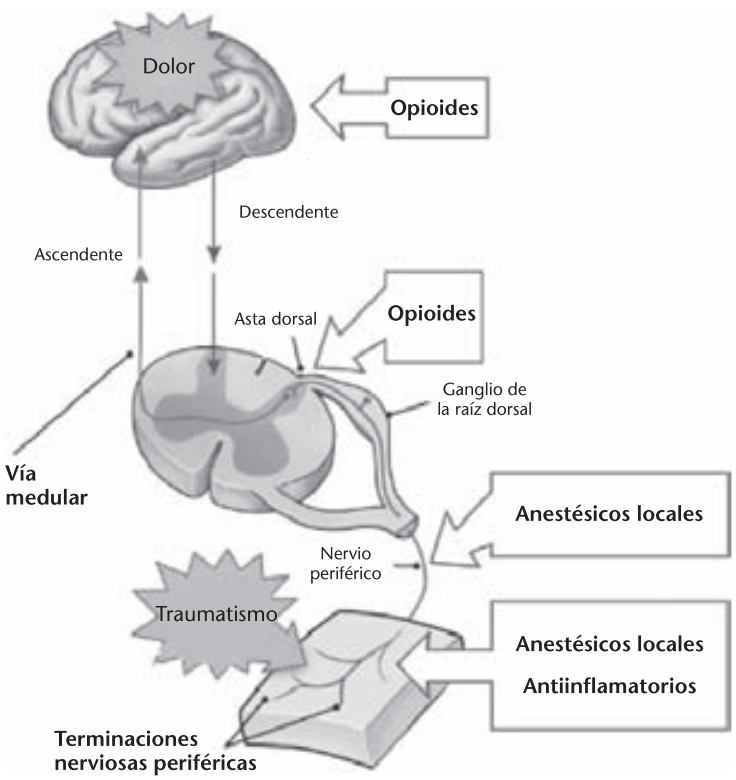
La sensación de dolor consta por lo menos de dos elementos: irritación local (estimulación de los **nervios periféricos**) y reconocimiento de dolor (dentro del SNC). Las terminaciones nerviosas libres, que se conocen como **nociceptores**, se localizan en la piel, las articulaciones musculares, los huesos y las vísceras, y responden a lesión del tejido. Cuando no hay lesión, no existe estímulo de dolor, y los nociceptores están tranquilos. Cuando sucede un episodio que genera dolor, ocurren cambios bioquímicos al interior de la región localizada de la lesión. Las prostaglandinas, histamina, bradicininas, serotonina y sustancia P suelen encontrarse entre los neurotransmisores periféricos liberados que ocasionan que se activen los nociceptores. Éstos alertan al cerebro acerca de la intensidad del dolor al incrementar la frecuencia de las señales enviadas a regiones especializadas del SNC.

Las señales viajan a través de la médula espinal al área que recibe el nombre de asta posterior (*dorsal horn*, DH), donde son canalizadas a la región correspondiente del cerebro que interpretará la intensidad y la calidad del dolor presente. Las señales de dolor son enviadas a través de las fibras del nociceptor delta-A y del nociceptor C a las vías ascendentes del cerebro (figura 19:1). Si la señal pasa a través de las fibras delta-A (mielinizadas), el dolor se experimenta conscientemente como penetrante. Si la señal, en cambio, pasa a través de las fibras C (no mielinizadas), el dolor es sordo y persistente.

El tratamiento del dolor y la selección del analgésico más adecuado dependen del tipo y la duración del dolor. El **dolor nociceptivo** sólo puede ocurrir cuando todo el equipo neural (células nerviosas, terminaciones nerviosas, médula espinal y cerebro) están funcionando en forma adecuada. Cuando el dolor es resultado de señales anormales o nervios dañados por compresión, infección (herpes zoster o HIV), amputación o diabetes, se conoce como **dolor neuropático**.

La duración del dolor es aguda o crónica. El dolor agudo suele acompañar a una lesión observable (p. ej., quemadura solar, fractura de pie, torsión muscular o cefaleas) y desaparece cuando la lesión sana. El dolor crónico persiste durante semanas, meses o años, incluso con terapia analgésica. El dolor nociceptivo puede ser agudo o crónico, en tanto que el neuropático es crónico, aun cuando sea intermitente. Si la lesión no sana o el dolor no es inhibido adecuadamente, los nociceptores "realmente se irritan", estado que recibe el nombre de sensibilización periférica, y envían tantas señales a través del SNC que el paciente tiene una respuesta excesiva incluso a estímulos normales, como el tacto de una pluma de ave en el área. En estados

FIGURA 19:1 Sitio de acción de los medicamentos que alivian el dolor



de neuropatía, la sensibilización ocurre también en las neuronas espinales y se observa como respuesta excesiva (**hiperalgesia**), dolor prolongado o expansión del dolor a una región no lesionada (**dolor referido**).

No importa cuál sea el tipo de dolor, el objetivo terapéutico es aliviarlo (**analgesia**). La disciplina médica especializada en el tratamiento de dolor ha cambiado el espectro de la terapia y de los tipos de medicamentos que se usan, sobre todo para obtener analgesia satisfactoria lo más pronto posible. El control inadecuado del dolor demora la curación. En el caso del dolor crónico, se suscitan cambios psicológicos y emocionales que causan que el paciente se fatigue y se vuelva irritable, además de que ocurre insomnio y respuestas considerables a la tensión, como aumento de la frecuencia cardiaca y la presión arterial, depresión, deterioro de la resistencia a infecciones e incluso incremento de la sensibilización al dolor. El componente psicológico que se relaciona con la incapacidad de aliviar el dolor de manera permanente intensifica la respuesta al dolor, ya que estimula al SNC.

En otros capítulos se mostró que el alivio al dolor (analgesia) es la acción terapéutica principal de los anestésicos locales y los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID). Al inhibir los movimientos de iones de sodio y de potasio a través de los nervios, los anestésicos locales bloquean la conducción nerviosa y se evita la sensación de dolor. La analgesia también es resultado de interrumpir la vía metabólica de la inflamación, como la inhibición de las prostaglandinas por parte de los NSAID. Los anestésicos locales y los NSAID actúan en el sitio de la lesión, o a nivel de los nervios periféricos (figura 19:1). Debido a que algunos antiepilépticos y antidepresivos tricíclicos reducen la excitabilidad neuronal y suprimen las descargas anormales, estos medicamentos desempeñan un papel complementario importante en el tratamiento del dolor. En tanto que los anestésicos locales y los antiepilépticos se usan para reducir o mejorar el dolor, los NSAID, el acetaminafén y los inhibidores COX-2 se conocen como **analgésicos no opioides**.

Aunque la terminología que se usa para describir el mecanismo de la analgesia es relativamente reciente, los medicamentos que se incluyen en este capítulo, **analgésicos opioides**, en su forma vegetal natural se han usado médicamente durante 5 000 años.

Analgésicos opioides

Hasta hace poco, los medicamentos que se extraían del opio (**opiáceos**) o las sustancias químicas sintéticas que producían los mismos efectos farmacológicos que el opio recibían el nombre de analgésicos **narcóticos**. Pese a que este nombre todavía se aplica a las leyes que rigen el uso de esta clase de medicamentos, la terminología médica y de investigación actual los denomina como analgésicos **opioides**. Los opiáceos naturales (derivados del opio) incluyen a la morfina y la codeína. La morfina es el componente más grande de las sustancias químicas (alcaloides) que se extraen de la planta de la amapola. En la actualidad, el término **opioides** se usa para cualquier molécula, natural o **sintética**, que actúa en los receptores para los opioides. La morfina es el analgésico opioide prototipo o estándar. Debido a que se ha usado durante siglos como sustancia medicinal, sus efectos clínicos se conocen bien y la respuesta a las dosis se ha verificado adecuadamente. Esto último permite que la morfina sea la norma a partir de la cual se mide la potencia de todos los demás analgésicos opioides.

Se ha sostenido que los analgésicos opioides alivian virtualmente cualquier tipo de dolor. No cabe duda que lo hacen en casos de dolor agudo y crónico, moderado a grave. Los analgésicos opioides son el medicamento de elección para el tratamiento de dolor posoperatorio agudo, incluido el dolor dental (analgesia oral), sin incurrir en aumento del riesgo de hemorragia (como sucede con los NSAID). Los analgésicos opioides son la terapia de primera línea para el dolor relacionado con intervenciones quirúrgicas (biopsia de la médula ósea), dolor por traumatismo (quemaduras, accidente vehicular) y dolor de cáncer o visceral (pancreatitis, apendicitis). Los opioides varían en el inicio de acción de su potencia, y en la incidencia de efectos secundarios (cuadro 19:1).

Existe un grupo selecto de opioides que se usan para obtener un efecto terapéutico diferente a la analgesia. La codeína, la hidrocodona y el dextrometorfán son **antitusivos**, es decir, suprimen efectivamente el reflejo de la tos. El dextrometorfán y la codeína son los antitusivos de uso más común, se consideran mucho menos potentes que la morfina y tienen menor posibilidad de adicción.

La tolerancia y la dependencia física son factores que influyen en el uso de los medicamentos. La **tolerancia** se presenta con todos los opioides, aun cuando el inicio y el efecto alterado pueden variar. La tolerancia a los efectos secundarios molestos del medicamento (sedación) se considera un beneficio terapéutico. Sin embargo, cuando la tolerancia da por resultado la necesidad de una dosis más grande para producir acción del SNC (euforia, analgesia), no se considera un desenlace benéfico. La **dependencia física** se desarrolla con el uso cotidiano, a largo plazo, de todos los opioides fuertes. La dependencia física implica que, con el uso constante, el cuerpo reacciona (síndrome de abstinencia) a la eliminación repentina o reducción rápida de la dosis del medicamento. Esta reacción se reduce al mínimo o se evita con la disminución gradual de la dosis durante el transcurso de varios días a una semana, cuando se puede interrumpir la administración del medicamento.

CUADRO 19:1 Efectos farmacológicos de los analgésicos opioides

MEDICAMENTO	POTENCIAL DE ADICCIÓN	POTENCIA ANALGÉSICA	ACTIVIDAD ANTITUSIVA**	INCIDENCIA DE NÁUSEAS Y VÓMITO**	DEPRESIÓN RESPIRATORIA**
alfentanilo	*	La misma que la morfina	no calificada	no calificada	no calificada
codeína	Bajo	Menor que la morfina	3	1	1
heroína	El más alto	Mayor que la morfina	?	1	2
hidrocodona	Bajo	Mayor que la morfina	3	?	1
hidromorfona	Alto	Mayor que la morfina	3	1	2
levorfanol	Alto	La misma que la morfina	2	1	2
meperidina	Alto	La misma que la morfina	1	2	2
metadona	Bajo	La misma que la morfina	2	1	2
morfina	Alto	Adecuada	3	2	2
oxicodona	Alto	La misma que la morfina	3	2	2
oximorfona	El más alto	Mayor que la morfina	1	3	3
pentazocina	Moderado	Menor que la morfina	no calificada	2	2
propoxifeno	Bajo	Menor que la morfina	no calificada	1	1
sufentanilo	*	Mayor que la morfina	no calificada	no calificada	no calificada

**3 = elevada, 2 = moderada, 1 = baja. * no calificada.

La dependencia física no es lo mismo que la adicción. La **adicción** es la interacción compleja de factores genéticos, psicológicos y socioambientales que describen conductas en las personas, como uso compulsivo de sustancias, antojo y falta de control en la administración de las mismas. El tratamiento para el dolor con opioides, sobre todo bajo supervisión médica adecuada, no significa que todos los individuos en tratamiento se volverán adictos.

Debido al potencial de abuso, los analgésicos opioides son sustancias controladas restringidas federalmente, y en Estados Unidos sólo pueden obtenerse con la receta de un médico registrado y autorizado por la Drug Enforcement Agency (DEA). Debido a su elevado potencial de abuso notable, la mayor parte de los opioides que se usan como analgésicos, o como complementos para la anestesia, se restringen al controlado Programa II. Este programa (sustancias controladas CII) solicita que las sustancias que aparecen en la lista se expendan con una nueva receta, escrita en cada ocasión. Los opioides con menos potencial de abuso, como la codeína, aparecen en los Programas III y V, de acuerdo con la potencia de la preparación (cantidad de codeína). Los opioides con el menor potencial de abuso, como el dextrometorfán y los antidiarreicos, son medicamentos del Programa V. El dextrometorfán no requiere receta médica en su presentación contra la tos. Los programas de clasificación (CI a CV) que se relacionan con diversas sustancias opioides controladas se indican en el cuadro 19:2, junto con las dosis para analgesia usuales en adultos.

Los opiáceos provienen de plantas cultivadas o se sintetizan químicamente de la morfina. A finales del siglo XIX, la morfina fue convertida químicamente a heroína, con la noble intención de producir un analgésico que fuera menos adictivo que la morfina. Por desgracia, la heroína es tres veces más potente que la morfina, y causa adicción más rápido. La heroína se encuentra completamente restringida al Programa I (CI), por su elevado potencial de abuso, y sin aprobación para uso médico en Estados Unidos. Esto último significa que en aquel país no puede recetarse legalmente. El cumplimiento de las leyes que

CUADRO 19:2 Dosis analgésicas de analgésicos de acción central

MEDICAMENTO	PROGRAMA	DOSIS DE ANALGESIA PARA ADULTOS	INICIO INTRA-MUSCULAR (MIN)	DURACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN (HORAS)
Opiáceos:				
codeína	II	15 a 60 mg, PO, SC, IM, IV*	15–30	4–6
heroína	I	Sin valor médico reconocido en Estados Unidos		
hidromorfona	II	2 mg, PO, 1 a 2 mg, SC, IM, IV*	15–30	4–5
morfina	II	5 a 20 mg, IM, SC**	15–20	3–7
tintura de opio	II	0.6 ml, qid	—	—
oxicodona	II	5 mg, PO*	15–30	4–6
oximorfona	II	1 a 1.5 mg, IM, SC,* 0.5 mg IV	5–10	3–6
pantopón	II	5 a 20 mg, IM, SC**	15–20	6–8
paregórico	III	5 a 10 ml, PO (0.25 a 0.5 mg/kg para niños), qid, qid	—	—
Opioides:				
alfentanilo	II	8 a 75 μg/kg, IV	—	60
buprenorfina	V	0.3 mg IM, IV*	—	—
butorfanol***		0.5 a 2 mg IM,** IV	10	3–4
butorfanol, atomizador nasal		1 mg (1 atomización en una fosa nasal, repetir si se necesita en 90 minutos)	—	—
dezocina	II	5 a 20 mg, IM, IV**	30	2–4
fentanilo	II	0.05 a 0.1 mg/kg, IM	5–15	1–2
fentanilo transdérmico	II	Dosis individualizada		
fentanilo transmucoso	II	200 a 1 800 μg, gragea en un palo	—	—
levorfanol	II	2 a 3 mg, PO, SC	30–90	6–8
meperidina	II	50 a 150 mg, PO, SC, IM**	10–15	2–4
metadona	II	2.5 a 10 mg, PO, IM, SC**	10–15	4–6
nalbufina***	IV	10 mg/70 kg, SC, IM, IV*	15	3–6
pentazocina***	IV	50 a 100 mg, PO; 30 mg, IM, SC**	20	3
propoxifeno	IV	65 mg, PO**	15–30	4–6
remifentanilo	II	Infusión continua		
sufentanilo	II	8 a 30 μg/kg, IV	—	—
Analgésico central (receptor no opioide activo)				
tramadol		50 a 100 mg, PO*	15–30	2–4

* Dosis repetida cada seis horas.
** Dosis repetida cada tres a cuatro horas.
*** Estos medicamentos son analgésicos antagonistas parciales.

afectan la distribución de sustancias controladas, aun aquellas con valor médico considerable, se encuentra en el rubro de la Drug Enforcement Agency (DEA), la cual vigila el potencial de abuso y el "valor callejero" relacionado con estos medicamentos, cuando se venden para fines no médicos.

Sitio y mecanismo de acción

El reconocimiento de dolor conlleva un componente que intensifica la respuesta al dolor, porque el SNC anticipa lo dolorosa que será una lesión. Este reconocimiento ocasiona ansiedad y aprensión (estimulación del SNC), que intensifica la reacción. Los analgésicos opioides se conocen como analgésicos centrales, porque actúan selectivamente al interior del SNC para reducir la reacción al dolor, sin alterar el funcionamiento de los nervios periféricos. El dolor continúa presente (sobre todo en estados crónicos), pero el paciente puede tolerarlo o "no le importa".

En la médula espinal y el cerebro se han identificado varios tipos de receptores de opioides. Ya desde hace 40 años se pensaba que la morfina interactuaba con receptores unidos a la membrana. Sin embargo, no fue sino hasta la década de 1970 que se confirmó la evidencia de un receptor de opioides en el cuerpo, con el descubrimiento de los péptidos endógenos, que incluyen a la endorfina, encefalina, la dinorfina y los más recientes, la nociceptina y la nocistatina. La palabra **endorfina** proviene de las palabras *endó*geno y mo*rfina*. Se cree que estos péptidos son importantes para sobrevivir, porque cuando son liberados proporcionan alivio al dolor, lo que permite que la persona herida se aleje del estímulo nocivo. Se ha mostrado que las endorfinas son cuatro veces más potentes que la morfina intravenosa. A la larga, los péptidos son metabolizados, sus niveles disminuyen, y la señal de dolor regresa para que la persona solicite ayuda con objeto de reducir el sufrimiento continuo.

Existen tres receptores para opioides clínicamente más importantes: **mu**, **kappa** y **delta**. Cada uno de los péptidos tiene preferencia por uno de los receptores para los opioides. Las endorfinas se producen en la hipófisis y el hipotálamo, y son selectivas para los receptores mu. Las encefalinas, que se producen en todo el SNC y en las terminaciones neuronales periféricas, prefieren a los receptores delta, en tanto que las dinorfinas, que se encuentran sobre todo en las terminaciones nerviosas de dolor, interactúan con los receptores kappa. La disminución de la conciencia y la reacción al dolor se controlan mediante la combinación en el cerebro de receptores mu, kappa y delta.

La morfina y otros opioides analgésicos actúan al unirse a los receptores de opioides y simular (**agonista**) los efectos de los péptidos analgésicos, los cuales tienen importancia terapéutica e interactúan con los receptores mu y kappa, inhiben la liberación de neurotransmisores, como la sustancia P, inhiben las señales nociceptivas para que no lleguen a la médula espinal, reducen la excitabilidad nerviosa y alteran la percepción del dolor. Todas estas actividades **agonistas** contribuyen al alivio del dolor. La mayor parte de los opioides tradicionales (morfina, oximorfona, oxicodona, metadona, fentanilo) son agonistas puros, que reciben el nombre de agonistas mu. Esto significa que se unen al receptor y generan una respuesta. Se piensa que los agonistas de los diferentes receptores de opioides alivian distintos tipos de dolor, lo que explicaría por qué la morfina no funciona tan bien para el dolor pancreático, en tanto que otro analgésico opioide sí lo hace.

Existen otros opioides (nalbufina, butorfanol) que son agonistas parciales porque inician a los receptores kappa, pero bloquean a los receptores mu. Por último, los medicamentos como la naloxona son **antagonistas** puros. No producen efectos, pero se unen al receptor para impedir que los demás agonistas lo hagan, y de esta forma revertir los efectos mu de los opioides.

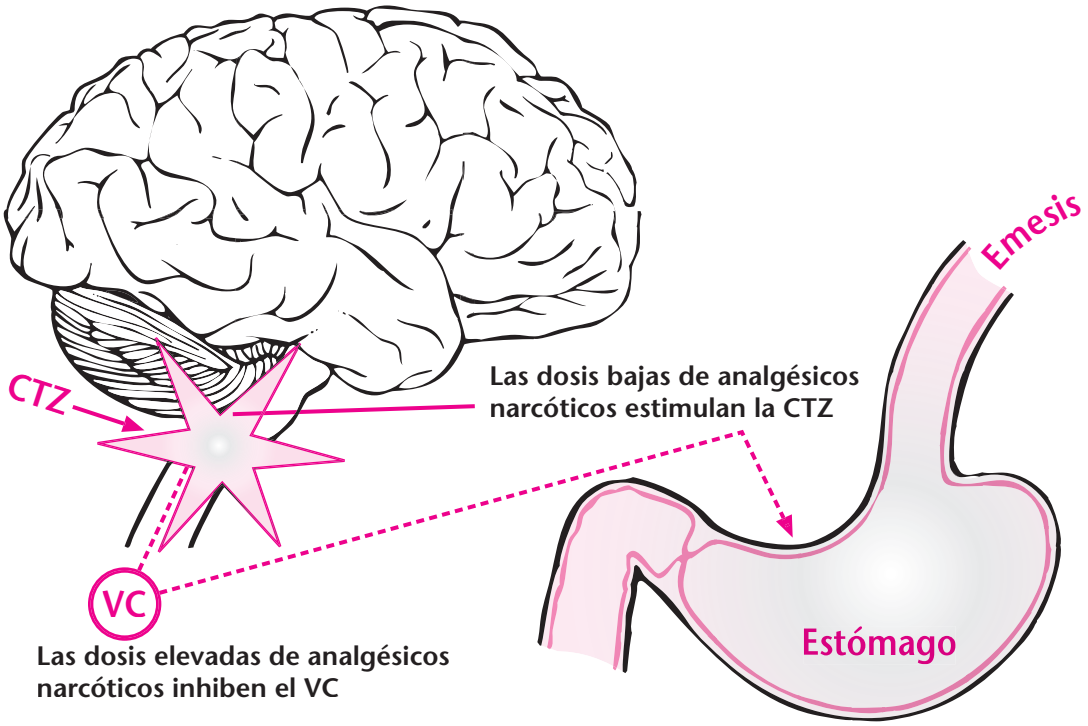
Efectos farmacológicos

Igual que los opioides endógenos, los analgésicos opioides causan efectos en diversos tejidos. Los receptores de los opioides también se encuentran distribuidos ampliamente al exterior del SNC, como en los conductos gastrointestinal y urinario. Además de modificar la percepción al dolor, los péptidos endógenos modifican el estado de ánimo y regulan el funcionamiento cardiovascular, el respiratorio y el endocrino. Lo anterior explica por qué los analgésicos opioides ocasionan efectos secundarios clásicos de sedación (mu, kappa), euforia (mu), disforia (kappa), estreñimiento (mu), retención urinaria (mu), miosis (mu, kappa) y depresión respiratoria (mu).

Efectos en el SNC

Los analgésicos opioides influyen en el funcionamiento del SNC al aumentar o reducir algunas actividades del mismo. Por ejemplo, en dosis terapéuticas no causan pérdida del estado de conciencia. Sin embargo, alteran la conducta mental y, en particular, producen cambios en el estado de ánimo y disminuyen la agudeza mental. Algunas personas experimentan una sensación de bienestar, ardor que se conoce como euforia. Esta agradable experiencia hace que las personas quieran usar continuamente el medicamento, lo cual contribuye al desarrollo de dependencia farmacológica. Ésta es una respuesta sumamente variable, porque hay quienes pueden experimentar **disforia**, que es una reacción desagradable que estimula la ansiedad y el temor. Los individuos disfóricos son menos propensos a abusar de estos medicamentos.

FIGURA 19:2 Reflejo del vómito: vía entre la zona de precipitación de quimiorreceptores (CTZ), el centro del vómito (VC) y el estómago



En dosis bajas, la mayor parte de los analgésicos opioides producen náuseas y vómito. La **emesis** (vómito) es resultado directo de estimulación de la zona desencadenante de quimiorreceptores del SNC, que a su vez produce estimulación directa del centro del vómito en el bulbo raquídeo. En algunos individuos, la frecuencia de vómito aumenta al estar de pie. Conforme se incrementa la dosis, el medicamento ejerce acción depresora en el centro del vómito. Por consiguiente, en dosis grandes, los analgésicos opioides contrarrestan su respuesta emética al inhibir el centro del vómito (figura 19:2).

La depresión respiratoria es uno de los efectos más importantes del SNC producido por los analgésicos. Todos los niveles de dosis de analgésicos opioides deprimen la actividad respiratoria a través de los **receptores mu**, que inhiben directamente los centros respiratorios en el bulbo raquídeo y el puente. La frecuencia y el volumen respiratorio se reducen, de modo que se retiene bióxido de carbono (CO_2) en la sangre. La retención leve de CO_2 aumenta la presión del líquido cerebral y la presión intracraneal. Conforme se incrementa la depresión respiratoria, también lo hace la retención de CO_2. Sin embargo, el bulbo suprimido no puede responder a la estimulación de CO_2, con persistencia de hipoventilación. La intensidad de la depresión respiratoria aumenta en la medida en que se incrementa la dosis del medicamento. La muerte por intoxicación con opioides suele atribuirse a paro respiratorio.

Antitusivos

Aunque sólo unos cuantos analgésicos opioides se usan como antitusivos, en dosis terapéuticas la mayor parte de éstos suprime el reflejo de la tos. El efecto antitusivo se produce por inhibición directa del centro tusivo en el bulbo raquídeo. Estos medicamentos no curan la causa subyacente de la irritación, sino sólo reducen la intensidad y la frecuencia de la tos. Una vez que se suprime el reflejo tusivo el paciente se vuelve menos irritable, siente menos angustia y por lo general puede dormir cómodamente.

Entre los antitusivos, la codeína, la hidrocodona, la hidromorfona y la noscapina son derivados naturales del opio, en tanto que el dextrometorfán es un producto sintético. El dextrometorfán o las cantidades muy pequeñas de codeína tienen valor terapéutico reconocido, que se relaciona con bajo potencial de adicción cuando el medicamento se usa en dosis recomendadas y por poco tiempo. En dosis analgésicas en particular, la codeína ha sido objeto de estrecho escrutinio debido a su potencial para usarse indebidamente. Los productos que contienen este

CUADRO 19:3 Comparación entre las dosis y clasificación de programa de los antitusivos opioides

NOMBRE COMERCIAL	PROGRAMA	DOSIS ANTITUSIVA	OTROS INGREDIENTES ACTIVOS
Bromotuss con codeína	V	10 mg de codeína	12.5 mg de bromodifenhidramina
sulfato con codeína, tabletas	II	15 mg de sulfato de codeína	—
Detussin líquido	III	5 mg de hidrocodona	60 mg de seudoefedrina, alcohol 5%
Hycodan tabletas y jarabe	III	5 mg de hidrocodona	1.5 mg de metilbromuro de homatropina
Nucofed cápsulas	III	20 mg de fosfato de codeína	60 mg de seudoefedrina
prometacina con codeína	V	10 mg de fosfato de codeína	6.25 mg de prometacina
Tuss-Ornade líquido	—	6.7 mg de edisilato de caramifén	12.5 mg de fenilpropanolamina, alcohol 5%, mentol

medicamento no se expenden ya sin receta. En dosis analgésicas, la codeína sola se considera medicamento de Programa II (beneficio médico reconocido, aunque asociado a alto potencial de abuso con propensión grave a la dependencia. La hidrocodona y la hidromorfona también son medicamentos de Programa II y sólo disponibles por receta médica, debido a su gran potencial de adicción.

La dosis antitusiva de codeína para adultos es de 10 a 20 mg cada 4 a 6 h. En el caso del dextrometorfán, se recomienda una dosis de 15 a 30 mg en el mismo intervalo. Para niños de seis a 12 años de edad, suele recomendarse la mitad de la dosis para adultos. En el cuadro 19:3 se comparan las dosis antitusivas para los antitusivos opioides. Estos medicamentos se consideran efectivos para el tratamiento de la tos no productiva, que no permite movilizar **flema** (moco). Por lo general, el dextrometorfán es el principal medicamento en preparados para la tos y el resfriado que se expenden sin receta médica.

Los antitusivos más potentes (hidromorfona, hidrocodona) rara vez son los únicos ingredientes en remedios para suprimir la tos que se adquieren sin receta médica. La supresión de la tos puede ser sólo un objetivo para aliviar los síntomas de un resfriado. Entre otros objetivos terapéuticos se encuentran alivio de la congestión nasal, reducción del dolor y la fiebre, y fomentar el reposo en cama mediante sedación. Por consiguiente, no es de sorprender que agentes como expectorantes, antihistamínicos, simpaticomiméticos y alcohol se encuentren presentes en diversas combinaciones en los preparados para resfriado y tos que se expenden sin receta médica. Cuando se incluye codeína o hidrocodona, estos preparados se clasifican como programa V, porque otros ingredientes activos (como antihistamínicos, aminas simpaticomiméticas) contrarrestan el potencial de abuso.

Por lo general, los **expectorantes** (cloruro de amoniaco, guaifenesina e hidrato de terpina) se combinan con los antitusivos para alterar el volumen y la viscosidad del moco retenido en las vías respiratorias. Los expectorantes estimulan la descarga de moco de las vías respiratorias, y con ello reducen la irritación y congestión torácica. Las aminas simpaticomiméticas (efedrina, fenilefedrina, fenilpropanolamina y seudoefedrina) se combinan con antitusivos para descongestionar la nariz mediante constricción de los vasos sanguíneos nasales. Los antihistamínicos que son antagonistas H_1, como clorfeniramina y pirilamina, ejercen acción colinérgica que reduce la secreción de moco, en tanto que el alcohol actúa como depresor del SNC.

No es raro encontrar que las presentaciones en líquido contengan alcohol, algunas en más de 15% (considérense las posibles interacciones en el SNC que pueden ocurrir cuando estos productos se usan aunados a otros medicamentos que se obtienen con receta médica). En el cuadro 19:4 se presenta una lista de ejemplos de preparados de combinaciones que se adquieren sin receta, y que contienen un antitusivo opioide como el principal medicamento activo. Cabe notar la concentración de producto antitusivo, así como los tipos de agentes farmacológicos adicionales en cada preparación. Aunque no es una lista exhaustiva de los productos disponibles, debe advertirse la diversidad en la cantidad de alcohol presente, incluso en las presentaciones líquidas pediátricas. No es de sorprender que algunos de estos productos se recomienden para la hora de dormir, ya que indudablemente estimulan el sueño.

CUADRO 19:4

Presentaciones combinadas que no requieren receta médica y que contienen antitusivos opioides*

ANTITUSIVO	CONCENTRACIÓN LÍQUIDA	OTROS INGREDIENTES	CANTIDAD DE ALCOHOL
10 mg de dextrometorfán	2.0 mg/ml	Cloruro de amonio, citrato de sodio	5%
5 mg de dextrometorfán**	1.0 mg/ml	Seudoefedrina, clorfeniramina	—
10 mg de dextrometorfán	2.0 mg/ml	Guaifenesina	4.8%
10 mg de dextrometorfán	—	Guaifenesina, seudoefedrina	—
15 mg de dextrometorfán	1.0 mg/ml	Clorfeniramina, seudoefedrina	—
10 mg de dextrometorfán	1.0 mg/ml	Guaifenesina, fenilpropanolamina	5%
10 mg de codeína***	0.4 mg/ml	Seudoefedrina, clorfeniramina, guaifenesina	5%
10 mg de dextrometorfán	2.0 mg/ml	Seudoefedrina	10%
5 mg de dextrometorfán**	1.5 mg/ml	Seudoefedrina, doxilamina, acetaminofén	25%
10 mg de codeína**	2.0 mg/ml	Guaifenesina	3.5%
10 mg de dextrometorfán**	2.0 mg/ml	Guaifenesina, fenilpropanolamina	4.8%
15 mg de dextrometorfán	—	Seudoefedrina, acetaminofén	—
10 mg de dextrometorfán**	2.0 mg/ml	Seudoefedrina	10%
10 mg de dextrometorfán**	1.5 mg/ml	Seudoefedrina, clorfeniramina, acetaminofén	—

* No se incluyen todos los productos disponibles.
** La dosis de dextrometorfán se reduce a partir de formulaciones anteriores.
*** La dosis de codeína se incrementa a partir de formulaciones anteriores.

Efectos en el músculo liso

La mayor parte de los demás efectos farmacológicos que producen los analgésicos opioides son resultado de su actividad **espasmógena**. Los analgésicos opioides aumentan el tono del músculo liso, lo cual da por resultado contracciones o espasmos musculares periódicos. Cuando los espasmos ocurren en el músculo liso del intestino, se inhibe la peristalsis. Además, al bloquear la liberación de acetilcolina, estos analgésicos inhiben la estimulación parasimpática de los intestinos. Ambos efectos ocasionan estreñimiento, el cual con frecuencia se suscita con el uso de analgésicos opioides. Sólo el difenoxilato, un derivado de opioides que se describe en el capítulo 34, se usa para el tratamiento de diarrea persistente.

Muchos analgésicos opioides, especialmente la morfina, producen espasmos del conducto biliar común, lo cual aumenta la presión en la vesícula biliar. Este efecto suele acompañarse de dolor

intenso. Sin embargo, en presencia de un opioide, en ocasiones la advertencia dolorosa se elimina, aunque la presión continúa en aumento. Por este motivo, los opioides como la morfina deben usarse con precaución en pacientes con posible obstrucción biliar.

Los analgésicos opioides reducen la formación de orina y la micción, ya que estimulan la secreción de **hormona antidiurética** (*antidiuretic hormone*, **ADH**), que permite que los riñones reabsorban agua, lo cual disminuye el volumen de orina producida. Además, la actividad espasmógena (receptores mu) de los uréteres y los músculos del esfínter evita que salga la orina de la vejiga. La combinación de estos efectos suele producir **oliguria** (cantidad menor de lo normal de orina), en vez de **anuria** (ausencia de la formación de orina).

Los analgésicos opioides afectan al músculo liso bronquial mediante dos acciones. Además de su acción espasmógena, estos medicamentos liberan histamina, lo que constriñe directamente los bronquiolos (véase el capítulo 31). Esta constricción estrecha las vías respiratorias, lo cual dificulta aún más la respiración. Tal respuesta es peligrosa en personas que ya aquejan dificultades respiratorias, como bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva y asma. Los asmáticos son inusualmente sensibles a la liberación de histamina, al grado de que los analgésicos opioides pueden inducir un ataque asmático.

Efectos en el sistema cardiovascular

En dosis terapéuticas, los analgésicos opioides no deprimen el funcionamiento cardiaco. Esta falta de efecto es importante, porque permite que estos medicamentos alivien el dolor que acompaña al infarto del miocardio, sin empeorar la situación. Aunque no hay afección del músculo cardiaco, es posible que haya bradicardia a través de los receptores mu. La hipotensión se suscita por la liberación de histamina y depresión vasomotora bulbar, y es frecuente cuando se cambia de la posición sedente a la posición vertical (hipotensión ortostática).

Efectos en los ojos

La mayor parte de los analgésicos opioides producen miosis, que es un efecto ocasionado por la estimulación de los receptores mu del cerebro. De igual manera, la mayor parte de ellos contrae las pupilas en dosis tóxicas. Sin embargo, la meperidina produce midriasis (dilatación). Por ello, no puede usarse el tamaño de la pupila para determinar cuál medicamento usó el paciente inconsciente (por sobredosis).

Absorción y metabolismo

Debido a que estos analgésicos son bases débiles, no se absorben adecuadamente en el medio ácido del estómago, y en cambio se absorben en los intestinos, donde el pH es más alcalino. No obstante la vía de administración, la inactivación metabólica del opioide ocurre a la larga en el sistema metabolizador microsómico hepático. La heroína es una sustancia particularmente rara, porque no se metaboliza a un producto inactivo, sino que se cambia rápidamente a morfina. Varios de los opioides se metabolizan a productos que causan analgesia. Por consiguiente, los metabolitos activos circulantes incrementan la duración de la actividad analgésica.

Con el tiempo, los riñones excretan los productos metabólicos. Cualquier cosa que hace que la orina se vuelva alcalina, como la alcalosis y los diuréticos (véase el capítulo 24), incrementa la resorción tubular de los opioides, lo cual eleva la concentración del medicamento en la sangre y aumenta el riesgo de toxicidad farmacológica.

Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes que producen estos analgésicos incluyen confusión mental, náuseas, vómito, boca seca, estreñimiento y retención de orina. En personas sensibles, la liberación de histamina produce hipotensión y reacciones alérgicas, que van desde prurito y exantema hasta ronchas y anafilaxis. Por consiguiente, antes de que se le administre es importante determinar si el paciente es alérgico a algún opioide.

Los efectos que se relacionan con el uso crónico de analgésicos opioides son tolerancia y dependencia física. Se desarrolla tolerancia a la euforia, analgesia, sedación y a la depresión respiratoria que producen los analgésicos opioides, pero la tolerancia no es igual con todos los efectos de los opioides. La tolerancia a la sedación, somnolencia o depresión respiratoria es una respuesta benéfica. Sin embargo, si el grado de dolor no ha cambiado pero debe aumentarse la dosis para lograr alivio, significa que hay tolerancia a los analgésicos. (No hay tolerancia, en cambio, si el dolor incrementa, como ocurre con los pacientes con cáncer, y la dosis de opioides se aumenta para cubrir el dolor creciente.) En dosis suficientemente grandes, aun las personas tolerantes morirán por depresión respiratoria grave (paro). El inicio de la tolerancia varía con el analgésico. Por otra parte, rara vez se observa tolerancia a los fastidiosos efectos espasmógenos, como estreñimiento y retención urinaria.

Por lo general, los pacientes con cáncer toman grandes dosis de opioides y pueden experimentar efectos secundarios intolerables. Por consiguiente, la tolerancia cruzada a los opioides es relativa al estado del paciente y al opioide específico.

La dependencia física a cualquier opioide suele presentarse con el uso crónico de analgésico. Muchas personas, incluidos los profesionales médicos y los pacientes que tienen acceso a opioides (sobre todo meperidina), presentan dependencia física. Asimismo, los lactantes que están expuestos a opioides a través de la sangre placentaria nacen con dependencia física a estos medicamentos. Con el tiempo, la disminución gradual controlada del medicamento permite a la persona dejarlo, con poco efecto de abstinencia.

El mecanismo mediante el cual se presenta la adicción no se ha comprendido del todo. Sin embargo, en la actualidad se considera una enfermedad primaria, más que un efecto secundario del uso de medicamentos. Una vez que se establece la adicción, se requieren opioides para evitar el inicio de la abstinencia (síndrome de abstinencia).

El síndrome de abstinencia que se relaciona con los anestésicos se desarrolla paulatinamente en el transcurso de las 72 horas consecutivas a la última exposición. Durante el periodo inicial de abstinencia, ocurren sudación, bostezos, intranquilidad, insomnio y temblores. Conforme el síndrome llega a su pico, se incrementa la presión arterial y aumenta la irritabilidad, acompañadas de vómito y diarrea. Al final del periodo de abstinencia hay sudación excesiva, la llamada carne de gallina, escalofrío y calambres de la musculatura esquelética. Por lo general, las personas adictas a este tipo de analgésicos sobreviven el periodo de abstinencia. Otros medicamentos del SNC, como barbitúricos, alcohol o anfetaminas, no suprimen la abstinencia a los opioides.

La metadona es particularmente útil para el tratamiento de adicción, porque satisface el anhelo del adicto de opioides, de modo que la persona se acondiciona a la metadona. Esta sustancia no produce síntomas de abstinencia graves, y por lo general los indicios se presentan gradualmente durante el mantenimiento de seis a siete semanas, en comparación con las 72 horas con otros opioides. Debido a que la metadona oral es la mitad de potente que la metadona parenteral, es más fácil que el paciente la interrumpa paulatinamente, sin incurrir en el síndrome grave de abstinencia. El acetato de levometadil es otro medicamento que sólo se usa para el tratamiento de la adicción a opiáceos.

Intoxicación aguda con opiáceos

Con frecuencia, la sobredosis de opioides, o intoxicación aguda, ocurre por ingestión accidental (niños), intento de suicidio o exposición del feto durante el embarazo. Los síntomas de intoxicación incluyen estado de coma, disminución de la respiración, cianosis, hipotensión y descenso de la temperatura corporal. Una vez que los pacientes reciben apoyo respiratorio adecuado con un respirador, la intoxicación se trata con antagonistas específicos de los opioides, como la naloxona.

Antagonistas de los opioides

Los **antagonistas de los opioides** son medicamentos que se adhieren a los receptores de los opioides y desplazan al analgésico. El desplazamiento revierte rápidamente la depresión respiratoria de peligro de muerte. Hay dos tipos de antagonistas: los puros y los parciales (cuadro 19:5). Los antagonistas puros, como la naloxona y el nalmefeno, son bloqueadores competitivos. La naloxona ocupa los receptores de los opioides, pero sin actividad agonista (estimulación), y evita que el analgésico se adhiera a los receptores, sin producir acción farmacológica por sí mismo. Los antagonistas parciales, como el butorfanol, la nalbufina y la pentazocina, ejercen dos acciones en el sistema respiratorio. Producen efectos débiles, similares a la morfina en personas normales, lo cual genera depresión respiratoria. Sin embargo, en casos de intoxicación aguda con opioides, los antagonistas parciales revierten la depresión respiratoria, se unen a los receptores y producen poca o ninguna estimulación de los receptores que sirven de mediadores de la depresión respiratoria.

El fármaco de elección en la actualidad para el tratamiento de la intoxicación aguda con opioides es la naloxona, porque no produce depresión respiratoria.

NOTA PARA EL PROFESIONAL DE CUIDADOS DE LA SALUD

Los antagonistas opioides no pueden usarse para revertir la depresión respiratoria que producen otros fármacos, como los barbitúricos y el alcohol. De hecho, los antagonistas parciales empeoran la depresión respiratoria, en tanto que la naloxona no tiene efecto nocivo en estos casos. Los antagonistas de los opioides no deben administrarse a personas adictas a los opioides, porque ocurrirán síntomas de abstinencia.

Precauciones y contraindicaciones

Los analgésicos opioides no deben usarse en pacientes con asma bronquial, secreciones pulmonares densas, trastornos convulsivos, obstrucción biliar o lesiones

CUADRO 19:5

Antagonistas de opioides que se usan para tratar la depresión respiratoria o adicción por analgésicos opioides

MEDICAMENTO	TIPO DE ANTAGONISTA	DOSIS PARA ADULTOS
Tratamiento de depresión respiratoria:		
naloxona	Puro	0.4 a 2 mg, repetida a intervalos de tres minutos, IM, SC, IV
nalmefeno	Puro	Dosis individualizada por peso
Tratamiento de adicción:		
naltrexona	Puro	Sólo después de que el paciente no haya tomado opioides durante siete a 10 días, dosis de mantenimiento de 50 mg, cada 24 horas
metadona (40 mg)	—	15 a 20 mg por vía oral, inicialmente; 40 mg para los que dependen de dosis altas de opioides
discos de metadona (40 mg)	—	2.5 a 10 mg por vía oral, IM, SC, cada tres a cuatro horas
levometadil	—	Dosis de mantenimiento de 60 a 90 mg, tres veces a la semana

cefálicas. En estos casos, es posible que los opioides empeoren el estado existente. Es necesario advertir a los pacientes ambulatorios y a los ancianos acerca de la somnolencia que acompaña al uso de este tipo de analgésicos.

En virtud de que los analgésicos opioides atraviesan la barrera placentaria y afectan al feto, su uso durante el embarazo debe reducirse al mínimo. La exposición a corto plazo del feto a término (por uso de estos medicamentos durante el parto) presenta relativamente poco potencial de peligro para el recién nacido.

Los analgésicos opioides nunca deben usarse cuando se indica un analgésico no opioide para alivio del dolor. Siempre que se administren analgésicos opioides por vía intravenosa, debe tenerse naloxona a la mano.

Indicaciones clínicas

Los analgésicos opioides han sido aprobados para aliviar el dolor agudo y crónico, moderado a grave, que responde a opioides. Este dolor suele relacionarse con infarto del miocardio, lesión postraumática de la espalda, cabeza o cuello, o cáncer. En ocasiones, la causa del dolor crónico permanece sin identificar.

La mayor parte de los analgésicos opioides se usa para aliviar el dolor agudo y crónico. Unos cuantos, como fentanilo, alfentanilo y sufentanilo, se indican principalmente para la sedación preoperatoria, con objeto de reducir la aprensión del paciente. Al hacer al paciente menos aprensivo, los mecanismos fisiológicos dejan de estar preparados para luchar contra la anestesia. El resultado es que por lo general la medicación previa con opioides reduce la cantidad de anestésico que se requiere y facilita la inducción de la anestesia.

Algunos analgésicos selectos, como la codeína, el dextrometorfán y la hidrocodona, han recibido aprobación o se usan solos o en combinación para suprimir la tos estimulada química o mecánicamente.

Consideraciones especiales

Con frecuencia, los analgésicos opioides se administran en un horario repetido (cada 4 a 8 h) para aliviar el dolor moderado a grave. Para que sean efectivos, se administran antes de que se presente dolor intenso. Por consiguiente, es importante que se suministren a tiempo, como se programaron. El acatamiento al programa prescrito asegura que el paciente tenga un nivel adecuado del medicamento en sangre para sostener el efecto analgésico. Si la siguiente dosis se demora de manera considerable, el dolor recurrirá y quizá hasta se incremente por los factores psicológicos que se relacionan con la anticipación de malestar.

Los opioides se expenden para administración oral y parenteral. Las fórmulas parenterales se usan con mayor frecuencia en cirugía y en recuperación posquirúrgica, en tanto que las orales se utilizan para tratar el dolor agudo y crónico. Las tabletas de liberación inmediata proporcionan los niveles en



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Aunque los analgésicos opioides se usan a menudo en un ambiente controlado, como el hospital o centro de rehabilitación, hay oportunidades considerables para el uso en consulta externa de analgésicos que se adquieren con receta médica y sin ella, lo cual potencia la posibilidad de reacciones adversas o de interacciones farmacológicas, o ambas. Para determinar si se necesita ajustar la dosis, es necesario vigilar los signos vitales del paciente, en especial la frecuencia respiratoria. Los ancianos requieren instrucciones cuidadosas para identificar los efectos adversos y comunicarse con el médico. Es posible que ignoren signos específicos, como confusión, somnolencia, olvidos y alteración de la coordinación o la vista, como parte del proceso de envejecimiento cuando, de hecho, el grado de debilitamiento puede ser resultado de la dosis, la frecuencia o la combinación de medicamentos. Las instrucciones por escrito para contactar al médico deben proporcionarse con letra grande y fácil de leer, y en un formato que el paciente pueda llevar consigo para referencia sencilla.

Instrucciones para el paciente

En cuanto a clase, estos medicamentos en dosis terapéuticas causan somnolencia, sedación, mareo y vista borrosa. Es importante entrevistar al paciente para determinar si realiza tareas con equipo o maquinaria especial (como operar una máquina de coser, prensa taladradora o herramientas de ensamble), coordinación o destreza mental. En virtud de que durante la terapia puede haber deterioro de la coordinación y el juicio, debe tenerse precaución adicional, además de que debe identificarse a un familiar, colega o personal médico que conozca el horario de los medicamentos. De ser necesario, se aconseja el uso de transporte alterno, sobre todo en ancianos.

Se debe indicar a los pacientes que cuando se levanten de la cama o caminen se muevan lenta y cautelosamente. La hipotensión ortostática y la somnolencia contribuyen a estados inestables, sobre todo en ancianos.

Ajuste de la dosis

Recomendar a los pacientes que verifiquen con el médico antes de tomar fórmulas que no requieran receta médica, sobre todo preparaciones para la tos o el resfriado. El alcohol y los depresores del SNC incrementan los efectos depresores de los opioides.

Aconsejar a los pacientes que tomen el medicamento como se les recetó. No deben cambiar la dosis ni el intervalo de ésta, a menos de que el médico así lo instruya. Para obtener efecto analgésico total, el medicamento debe tomarse antes de que se presente dolor intenso.

sangre más rápidos por absorción oral. Una vez que se alcanza el nivel sanguíneo efectivo del analgésico, es posible cambiar a la fórmula de liberación controlada, que libera medicamento en el transcurso de ocho a 12 horas. De esta manera se aumenta la duración de la analgesia. Aun en el caso de fórmulas de liberación sostenida, el paciente suele aquejar dolor importante que requiere atención sin demora. Las fórmulas de liberación inmediata se necesitan para tratar dolor importante. Todas las fórmulas orales se degluten y nunca se mastican. La cantidad de medicamento que puede liberarse violentamente por masticar la tableta lograría un nivel superior en sangre que el esperado, con aumento de los efectos secundarios.

Recientemente se observó un cambio considerable en la actitud y los métodos relacionados con el tratamiento del dolor crónico grave. Los especialistas en dolor y manejo de síntomas usan programas de tratamiento farmacológico agresivo en los que la dosis suele estar bajo control del paciente. Esta analgesia controlada por el paciente (*patient-controlled analgesia*, PCA) le permite usar la dosis efectiva más baja del opioide, antes de que la intensidad del dolor se vuelva insoportable. En efecto, el paciente reduce al mínimo la oportunidad de dependencia mediante dosis bajas y un horario de administración acomodado según especificaciones.

Los sistemas de administración de medicamentos también han mejorado. Para el tratamiento del dolor crónico, hoy en día existen presentaciones de fentanilo en parche transdérmico y gragea transmucosa. Las grageas se chupan, en vez de deglutirse o masticarse.

Los analgésicos opioides son depresores del SNC en cualquier dosis. Por consiguiente, es importante vigilar los signos vitales, en especial cuando el paciente que recibe estos medicamentos es anciano. Las indicaciones de que se ha reducido la presión arterial o la respiración pueden indicar que el paciente ha recibido exceso de medicamento y que está aquejando depresión cardiovascular o respiratoria.

Interacciones farmacológicas

Con estos analgésicos ocurren unas cuantas interacciones farmacológicas específicas. Los

Las presentaciones orales deben deglutirse y no masticarse, salvo por las grageas de fentanilo que se disuelven en la boca.

Efectos gastrointestinales

Si hay malestar gastrointestinal después de la administración oral, se aconseja que el paciente tome el medicamento con alimentos o leche. Si persisten náuseas, vómito o estreñimiento, debe notificarse al médico para evaluación ulterior.

El estreñimiento, un problema común en pacientes mayores, se potencia con los analgésicos opioides, incluso con los que se expenden sin receta médica. Debe evaluarse al enfermo y valorar el funcionamiento intestinal, para la recomendación de ablandadores de heces o laxantes.

Fórmulas especiales

Es necesario instruir al paciente sobre cómo usar los atomizadores nasales o los parches transdérmicos. Practicar la preparación y la aplicación de estos sistemas es esencial para que el acatamiento sea bueno, sobre todo en pacientes mayores. La región no debe tener pelo para la aplicación del parche transdérmico. No se recomienda afeitar, porque irrita la piel y esto último estimula la absorción de cantidades mayores del medicamento. No deben usarse cremas, lociones ni jabones que irritan la piel o evitan que el parche se adhiera. La fiebre o las temperaturas climáticas elevadas pueden ocasionar que la fiebre libere más medicamento, lo cual produce toxicidad. Debe indicarse al paciente que identifique claramente los momentos en que el clima sea más cálido de lo normal, para considerar si la dosis debe ajustarse.

Notificar al médico

La falta de aliento o dificultad para respirar se notifica al médico de inmediato. La hipersensibilidad a estos medicamentos es contraindicación para su uso. Los pacientes con depresión de la función respiratoria, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disorder*, COPD), enfisema o asma grave tendrán sufrimiento respiratorio por la depresión respiratoria inducida por opioides.

Cualquier elevación de la temperatura corporal, como fiebre que no se relacione con gripe o resfriado, debe considerarse como un efecto secundario potencial que es imperativo notificar al médico.

Uso en el embarazo

Los medicamentos de esta clase han sido designados categoría C o NR (*not rated:* no calificados) por la Food and Drug Administration (FDA). No se han realizado estudios adecuados en humanos, de modo que no se ha determinado la seguridad de los opioides en el embarazo. Sin embargo, pueden usarse cuando el beneficio potencial a la embarazada compensa los riesgos.

analgésicos opioides potencian la depresión de un depresor del SNC (hipnóticos-sedantes, alcohol y anestésicos generales). La meperidina tiene una reacción poco común, potencialmente fatal, cuando se usa con inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO). En pacientes que toman meperidina con pargilina, fenelcina o tranilcipromina se observa de manera concomitante hipotensión o hipertensión. Se ha informado que el dextrometorfán sufre una interacción similar con la fenelcina. Por consiguiente, el dextrometorfán no debe administrarse a pacientes que toman inhibidores de la monoaminooxidasa. Rifampina y fenitoína se han relacionado con reducción de las concentraciones plasmáticas de metadona, que es suficiente para inducir síntomas de abstinencia.

Algunos analgésicos opioides pueden administrarse como soluciones parenterales. Por ello, es importante estar al tanto de las incompatibilidades que puedan inactivar al medicamento. Se ha informado que la codeína, el levorfanol, la meperidina y la morfina son físicamente incompatibles cuando se mezclan en solución con aminofilina, barbitúricos, clorotiacida, heparina, meticilina, fenitoína, bicarbonato de sodio o sulfisoxazol. La pentazocina es incompatible con soluciones de aminofilina, barbitúricos, glucopirrolato y bicarbonato de sodio. La meperidina no debe mezclarse con soluciones que contengan morfina.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Qué es un opioide? _____

2. Describa un efecto antitusivo. _____

3. Defina *antagonista de opioide*. _____

Relacione la descripción en la columna izquierda con el término adecuado de la columna derecha.

___ **4.** El contrario de euforia.
___ **5.** Moco.
___ **6.** Producción de sólo una cantidad pequeña de orina.
___ **7.** Vómito.
___ **8.** Ausencia de producción de orina.
___ **9.** Sustancia que inhibe la reacción al dolor.
___ **10.** Hormona antidiurética.

a. ADH
b. analgésico
c. anuria
d. disforia
e. emesis
f. oliguria
g. flema

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

11. ¿Qué tipos de dolor alivian los analgésicos opioides? _____

12. ¿Cuáles son los usos terapéuticos de los analgésicos opioides? _____

13. ¿Cuál es el mecanismo de acción propuesto de los analgésicos opioides? _____

14. ¿Qué efectos tienen los analgésicos opioides en el SNC? _____

15. ¿Cómo pueden estos efectos intervenir en otras interacciones farmacológicas? ¿Qué medicamentos pueden potenciar la depresión respiratoria del SNC? _____

16. ¿Cuál es la acción espasmógena de los analgésicos opioides? _____

17. ¿Por qué ocurre retención de orina con el uso de los analgésicos opioides? _____

18. ¿Todos los analgésicos opioides se administran por vía oral? ¿Por qué o por qué no? _____

19. ¿Cuáles son los efectos adversos que se relacionan con los analgésicos opioides? _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

20. Una de sus tareas como asistente farmacéutico es advertir al responsable qué pacientes tienen contraindicaciones potenciales o interacciones farmacológicas con los medicamentos que necesitan. ¿Qué está mal en cada una de las siguientes recetas para el paciente en cuestión?

a. Al paciente A se le recetó codeína para cefaleas intensas. Los registros farmacéuticos indican que este paciente también toma *Metaprel*, un broncodilatador que se le recetó para asma bronquial.

b. Al paciente B se le recetó morfina por el dolor posoperatorio intenso. Al revisar su expediente, usted advierte que también toma *Moduretic*, un diurético, para la hipertensión.

c. A la paciente C se le recetó meperidina por una lesión muscular. Está tomando *Nardil* para depresión.

21. Indique cuánto opioide necesita cada uno de los siguientes pacientes adultos para producir el efecto deseado.

a. A la paciente A se le recetó codeína debido a dolor dental. _____

b. Al paciente B se le recetó un jarabe para la tos, el cual contiene codeína. _____

c. Al paciente C se le recetó hidromorfona por dolor relacionado con cáncer. _____

d. El paciente D tiene bronquitis y se le recetó hidromorfona debido a tos dolorosa. _____

Utilice los libros de consulta pertinentes, de ser necesario, para responder las siguientes preguntas.

22. La pentazocina simple alguna vez se expendió en tabletas. La naloxona se añadió posteriormente a la tableta. ¿Interfiere esto con la acción farmacológica de la pentazocina cuando se toma por vía oral? ¿Por qué fue agregada? _____

23. Durante varios meses, Jacobo ha estado comprando *Vicodín* (hidrocodona, 5 mg/paracetamol, 500 mg) en su farmacia acostumbrada. En los últimos 30 días recibió Vicodín #280 de diferentes médicos. ¿Sospecharía usted una posible adicción? ¿Esperaría que la farmacia se comunicara con los médicos? ¿Por qué?

24. No es raro que las personas que abusan de sustancias alteren las recetas para obtener opioides. Las alteraciones comunes a las que se debe estar atento incluyen cambiar las cantidades (p. ej., 10 a 40, 30 a 80), anteponer un 1 a una cifra: 20 a 120) y añadir que se surta la medicina de nuevo, cuando esto no se había indicado. Quienes recetan medicamentos pueden ayudar a eliminar esto, escribiendo las cantidades en letra y añadiendo "*No volver a surtir*" si no es necesario. Vea las siguientes recetas e indique si advierte algo que esté fuera de lugar. A continuación explique lo que está fuera de lugar, si lo está, y lo que debe hacer la farmacia.

a. dental —*Vicodín* #42— 1 PO, c/6 h, según lo requiera el dolor dental; surtirla 4 veces. _____

b. fractura de hueso —*Tylenol*/codeína #30, 30 mg— de 1 a 2 PO, c/3 a 4 h, según lo requiera el dolor de la pierna; surtirlo cuatro veces. _____

c. paciente con cáncer —morfina metadona 20 mg/ml #120— 0.25 a 1 ml por vía oral, cada 1 a 2 h si el dolor es muy intenso; no volver a surtir. _____

d. sala de urgencias —meperidina, tabletas #110, 50 mg— 1 por vía oral cada 4 a 6 h según lo requiera el dolor de migraña; no volver a surtir. _____



Conexión en Internet

Entre los mejores sitios que proporcionan información sobre opioides, con ilustraciones de opiáceos naturales y medicamentos sintéticos que se usan para el tratamiento del dolor, está el de los Institutos Nacionales de Salud ("National Institutes of Health"). Esta exposición, en www.nih.gov/od/museum/exhibits/opiates/intro-m.html muestra cómo los investigadores del siglo xx de dichos institutos crearon nuevos opiáceos y una fuente sintética de morfina. Al entrar al sitio, seleccione *Exhibitions and Galleries* ("Exposiciones y galerías"). A continuación seleccione *A Short History of the National Institutes of Health Pain Research* ("Una breve historia de la investigación de dolor de los National Institutes of Health") o *Drugs Used as Medicine, Drugs as Research Tools: Synthetic Opiates and Opioids* ("Sustancias usadas en medicina, sustancias como herramientas de investigación: opiáceos y opioides sintéticos").

El National Institute of Drug Abuse (NIDA: Instituto Nacional de Abuso de Sustancias) presenta varios vínculos a centros de investigación médica que explican las consecuencias del uso de opiáceos y estrategias de prevención en www.nlm.nih.gov/medlineplus/prescriptiondrugabuse.html. El índice alfabético permite entrar al área de interés específica relacionada con los opioides que se usan para tratar dolor lumbar, náuseas o vómito.

Por último, www.findarticles.com es un sitio que le permite ingresar un tema, una palabra o frase, como *opioids* o *treatment of chronic pain* ("tratamiento de dolor crónico") para obtener artículos pertinentes de fuentes de información médica a nivel mundial, para revisar en línea. Los artículos suelen estar en inglés y tener una longitud de una a seis páginas. Además de publicaciones reconocidas, como el *British Medical Journal* o el *Journal of the Medical Association*, este sitio proporciona una distribución equilibrada de información, desde medicina del deporte hasta artículos de noticias.

Lecturas adicionales

Bedder, M. D. 1996. Epidural opioid therapy for chronic nonmalignant pain: A critique of current experience. *Journal of Pain and Symptom Management* 11 (6):353.

Dejo, R. A. 1996. Drug therapy for back pain. Which drugs help which patients. *Spine* 21 (24):2840.

Goldstein, F. J. 1995. Preemptive analgesia: A research review. *MEDSURG Nursing* 4 (4):305.

Kress, J. P. 1997. Sedating critically ill ventilated patients: A pharmacologic primer. *Journal of Critical Illness* 12 (5):287.

Louie, K. 1992. Management of intractable cough. *Journal of Palliative Care* 8 (4):46.

Parrott, T. 1999. Using opioid analgesics to manage chronic noncancer pain in primary care. *J Am Board Fam Pract* 12:293–306.

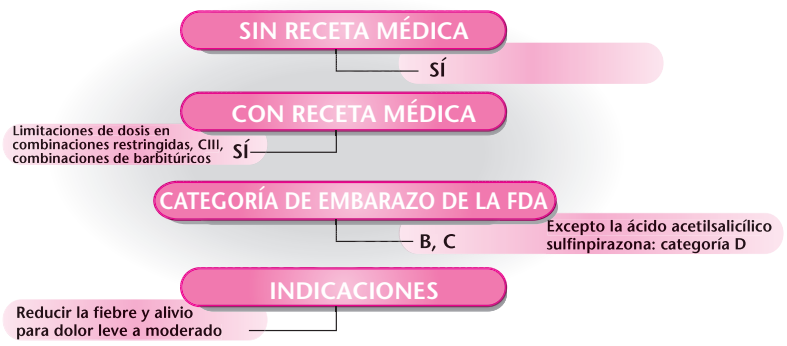
St. Marie, B. 1996. Chemical abuse and pain management. *Journal of Intravenous Nursing* 19 (5):247.

capítulo

20

Analgésicos no opioides, antiinflamatorios y medicamentos antigota

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

anafilaxis: estado en que el cuerpo desarrolla una reacción alérgica grave; es una urgencia médica.

analgesia: inhibición de la percepción del dolor.

anemia: estado en que el número de eritrocitos o la cantidad de hemoglobina en los eritrocitos es menor que lo normal.

anemia megaloblástica: estado en que hay una forma inmadura abundante de eritrocitos, que no funcionan con la misma eficiencia que la forma madura.

antiinflamatorio: reducir al mínimo o detener la respuesta a la lesión tisular, disminuyendo el dolor, la inflamación localizada y las sustancias químicas liberadas en el sitio de la lesión.

antipiresis: reducir la temperatura del cuerpo cuando es elevada.

artralgia: dolor articular.

artritis: inflamación de las articulaciones.

COX: ciclooxigenasa, familia de enzimas que produce prostaglandinas.



Enfoque del capítulo

En este capítulo se describen los medicamentos que alivian principalmente el dolor sordo y punzante que se relaciona con inflamación articular, edema local o traumatismo muscular menor.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo, será capaz de:

- identificar situaciones en que es apropiado seleccionar un no opioide para aliviar el dolor
- describir la ventaja de seleccionar paracetamol (acetaminofén) sobre ácido acetilsalicílico
- explicar por qué los analgésicos no opioides son particularmente eficaces contra la inflamación
- describir los efectos secundarios principales que se relacionan con el uso a largo plazo de ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios
- explicar por qué el probenecid y la sulfinpirazona son de utilidad específica en el tratamiento de la gota

dismenorrea: menstruación difícil o dolorosa.

eritema: enrojecimiento anormal de la piel, ocasionado por congestión capilar.

fagocito: célula circulante (como los leucocitos) que ingiere productos residuales o bacterias para eliminarlas del cuerpo.

fiebre reumática: estado en que el dolor y la inflamación de las articulaciones o músculos se acompañan de elevación de la temperatura corporal.

inflamación: estado en que los tejidos se han lesionado, caracterizado por edema, dolor, calor y, algunas veces, enrojecimiento.

inhibidores selectivos de la COX-2: medicamentos que sólo interactúan con una de las enzimas de la familia de las ciclooxigenasas.

intoxicación: estado en que se ha acumulado en el cuerpo una sustancia a niveles potencialmente dañinos.

isquemia: reducción del suministro de sangre y oxígeno a una región localizada del cuerpo o tejido.

lavado: limpieza con líquidos o enjuague de una cavidad, como el estómago.

leucopenia: estado en que el número total de leucocitos en circulación en la sangre es inferior al normal.

mialgia: dolor relacionado con lesión muscular.

petequia: pequeña región de la piel o las membranas mucosas que está pigmentada por hemorragia localizada.

profilaxis: tratamiento o medicamento que se administra para prevenir un trastorno o enfermedad.

prostaglandina: sustancia natural que se encuentra en algunos tejidos del cuerpo; puede estimular las contracciones uterinas y del músculo intestinal, y producir dolor al estimular las terminaciones nerviosas.

salicilismo: estado en que se ingieren dosis tóxicas de salicilatos, dando por resultado náuseas, zumbido de oídos y delirio.

INTRODUCCIÓN

Los analgésicos no opioides, también conocidos como analgésicos suaves, alivian el dolor leve a moderado sin alterar el estado de conciencia o el funcionamiento mental. Estos medicamentos alivian en particular el dolor de baja intensidad relacionado con **inflamación**, incluido el de **artritis** y gota, y el que acompaña a los dolores sordos, como los de las cefaleas, la **artralgia** (dolor articular) y **mialgia** (dolor muscular). Además de reducir el dolor leve (al proporcionar **analgesia**), los analgésicos no opioides reducen la fiebre **(antipiresis)**, así como la inflamación (son **antiinflamatorios**). Estos tres efectos (analgesia, antipiresis y antiinflamatorio) se conocen como "las tres A".

INFLAMACIÓN

El proceso inflamatorio es una respuesta normal a la lesión. Cuando los tejidos se dañan, se liberan sustancias (histamina, bradicinina, prostaglandinas y serotonina) que producen vasodilatación y aumentan la permeabilidad de las paredes capilares. Los receptores del dolor son estimulados, y de las células lesionadas escapan proteínas y líquidos. Conforme se incrementa el flujo sanguíneo a la región dañada, los **fagocitos** (leucocitos) emigran a la región para destruir las sustancias dañinas generadas por la lesión. Estos efectos dan por resultado el surgimiento de los signos cardinales de la inflamación: enrojecimiento, hinchazón (edema), calor, dolor y pérdida de función.

Por lo general, la inflamación se considera el primer paso en el proceso de curación. Sin embargo, en algunos casos, el proceso inflamatorio se exagera o prolonga, lo cual daña aún más al tejido. En estas situaciones, la inflamación en sí misma se transforma en un proceso patológico y requiere tratamiento con antiinflamatorios, que interrumpen el proceso inflamatorio. Estos medicamentos estabilizan las membranas celulares, de modo que las células se vuelven menos permeables, y de este modo reducen la formación de edema. Se evita que las sustancias irritantes afecten las terminaciones nerviosas, y se bloquea la síntesis de prostaglandina.

Las prostaglandinas son mediadoras de la respuesta inflamatoria (figura 20:1). Las prostaglandinas G_2 y H_2 son capaces de estimular a los receptores periféricos de dolor y de constreñir los vasos sanguíneos. Estas prostaglandinas se metabolizan aún más a PGE_2 y a $PGF_{2\alpha}$. La prostaglandina GE_2 interviene en la producción de **eritema** (enrojecimiento anormal) y de dolor que acompaña al proceso inflamatorio, en tanto que la $PGF_{2\alpha}$ se relaciona con contracciones uterinas y vasodilatación.

La figura 20:1 indica varias localizaciones en las que la síntesis de prostaglandina puede interrumpirse para reducir al mínimo la respuesta inflamatoria local.

La ubicación de la inhibición de prostaglandinas diferencia a un antiinflamatorio de otro. La selectividad de los antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) para inhibir las enzimas de ciclooxigenasa ha sido un enfoque relativamente reciente en el desarrollo de medicamentos.

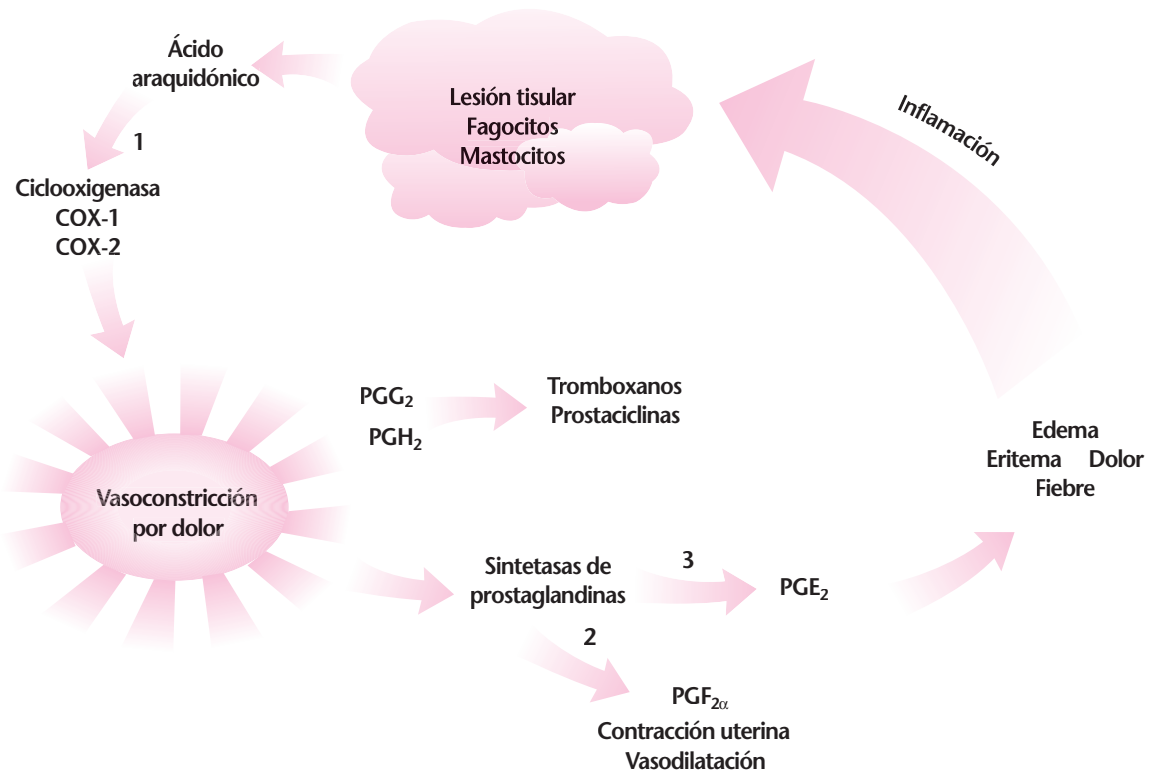
La ciclooxigenasa (**COX**) es una familia de enzimas necesarias para hacer prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Estas enzimas también se conocen como "sintetasa de prostaglandina", pero COX es una terminología más nueva. El tipo de prostaglandina producida depende de la célula específica (p. ej., plaquetas, en comparación con el músculo uterino) y del tipo de ciclooxigenasa presente. Se han identificado dos subtipos de ciclooxigenasa: COX-1 y COX-2. Se cree que la primera siempre se encuentra disponible en todas las células, sobre todo en las plaquetas, los riñones y el conducto gastrointestinal, de modo que se mantiene la homeostasis en estas células. La COX-2, por otra parte, al parecer es fabricada en macrófagos activados, en respuesta a lesión o daño a tejidos locales.

Los antiinflamatorios no esteroideos calman los síntomas relacionados con la inflamación, porque inhiben la síntesis de prostaglandina en muchos puntos distintos de la vía enzimática.

Analgésicos no opioides

Los analgésicos no opioides difieren de los opioides de cuatro maneras. En primer lugar, no se relacionan química ni estructuralmente con la morfina (ni entre sí por una estructura común). En segundo lugar, no son eficaces contra el dolor intenso y agudo (visceral). Tercero, producen analgesia mediante un mecanismo de acción central (sistema nervioso central [SNC]) y periférico (sitio de lesión). En cuarto lugar, no crean tolerancia ni dependencia física con el uso crónico.

FIGURA 20:1 Vía de las prostaglandinas en las lesiones tisulares y proceso de inflamación



Sitio 1: sitio de inhibición por los salicilatos (ácido acetilsalicílico) y NSAID. Sitio 2: sitio de inhibición por el ibuprofeno. Sitio 3: sitio de inhibición por los NSAID.

En el cuadro 20:1 se presenta una lista de varios analgésicos no opioides.

Antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)

Aunque muchos de los medicamentos que aparecen en el cuadro 20:1 producen las mismas acciones que los salicilatos, algunos se utilizan sólo por sus efectos antiinflamatorios. Estos medicamentos también reciben el nombre de antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), porque en el plano estructural no se relacionan con la cortisona (esteroide suprarrenal) y producen su acción antiinflamatoria mediante un mecanismo diferente. La cortisona es una potente hormona antiinflamatoria que se utiliza en ciertas enfermedades inflamatorias específicas, a menudo cuando otros agentes no esteroideos no han sido efectivos. En el capítulo 36 se describen con más detalle los efectos de la cortisona.

Todos los NSAID tienen capacidad de actuar con las ciclooxigenasas. Los NSAID más antiguos, como el ácido acetilsalicílico, ketoprofeno e indometacina, se consideran no selectivos, es decir, no importa cuál sea la COX, y producen analgesia (COX-1 y COX-2) o reducen la agregación plaquetaria (profilaxis contra coágulos y accidente vascular cerebral), lo cual es muy benéfico. Sin embargo, al mismo tiempo, estos NSAID más antiguos tienen otra acción no benéfica en el estómago cuando se inhibe la COX-1. La vía de la prostaglandina COX-1 produce moco para proteger el revestimiento del estómago de erosión por el ácido gástrico. Por consiguiente, cuando se bloquea la COX-1, el ambiente protector dentro del estómago se altera, y ocasiona trastornos gástricos y úlceras. El ácido acetilsalicílico es único porque modifica de manera covalente (unión estrecha) a la COX, de modo que la nueva enzima COX debe sintetizarse para reemplazar el complejo inactivado unido. (Es por ello que las cantidades relativamente pequeñas de ácido acetilsalicílico afectan a las plaquetas durante más de un día. Mientras se absorbe el ácido acetilsalicílico, las plaquetas que se desplazan a través del intestino tienen su COX bloqueada en forma permanente, y las nuevas COX sólo se forman con la síntesis de nuevas plaquetas.)

Para crear mejores NSAID, que alivien dolor e inflamación sin causar problemas gástricos, se diseñaron medicamentos que interactuaban selectivamente con la COX-2. Las generaciones más nuevas de NSAID, celecoxib, rofecoxib y valdecoxib son **inhibidores selectivos de COX-2**, y alivian el dolor y reducen la inflamación al inhibir únicamente a la COX-2. Sin embargo, el alivio del dolor no es superior al de los NSAID más antiguos; es decir, la analgesia es igual a la de los otros NSAID. Pese a que la incidencia de úlceras y hemorragia gástrica es menor, los pacientes han informado efectos gastrointestinales similares a los del ácido acetilsalicílico.

Por último, hay pruebas que sugieren que el paracetamol (acetaminofén) puede inhibir a (¡adivinó!) la enzima COX-3. El paracetamol ha sido un enigma, porque suprime el dolor y la fiebre, pero ejerce relativamente poco efecto en la inflamación o la secreción de ácido estomacal. En algunas investigaciones recientes se ha sugerido que actúa en otra COX, que tentativamente se ha llamado COX-3 y que se encuentra principalmente en el cerebro.

Indicaciones clínicas

Los antiinflamatorios no esteroideos han sido aprobados para el alivio del dolor leve a moderado, cuando no se indican o justifican opioides, como en casos de dolor proveniente de respuestas inflamatorias locales, que incluyen cefaleas, extracciones dentales, lesión a tejidos blandos, quemaduras solares y exceso de esfuerzo y distensión en el músculo esquelético y las articulaciones. Debido a su acción directa en la producción regional de prostaglandinas, los NSAID también se indican para el tratamiento crónico de dismenorrea y el control de los signos y síntomas de la osteoartritis y la artritis reumatoide.

Los antiinflamatorios varían en su capacidad de reducir todo tipo de inflamación, que puede ser indicativo de una interferencia selectiva en los sitios enzimáticos, en la vía de síntesis de las prostaglandinas. Sulindac, tolmetín, ácido meclofenámico, meclofenámico y piroxicam son antiinflamatorios que se usan para el tratamiento de diversos estados inflamatorios, como tendinitis, bursitis, artritis reumatoide, osteoartritis y **dismenorrea** (menstruación difícil o dolorosa). Para el tratamiento de osteoartritis, espondilitis (inflamación de las vértebras) y gota, el ácido acetilsalicílico es el fármaco de elección. En términos generales, entre los antiinflamatorios potentes, el ácido acetilsalicílico produce los efectos secundarios menos graves con el uso crónico.

Con el advenimiento de los NSAID, el tratamiento de la dismenorrea ha mejorado de manera notable. También conocidos como calambres menstruales, la dismenorrea se caracteriza por contracciones uterinas, vasoconstricción local (**isquemia**) y dolor. Además es posible que se presenten cefalea, náuseas, vómito y diarrea. Las pruebas sugieren que las mujeres que sufren el malestar de la dismenorrea tal vez tengan niveles más elevados de prostaglandinas uterinas, sobre todo de $PGF_{2\alpha}$ y PGE_2, que las mujeres sin dismenorrea. Los antiinflamatorios no esteroideos son eficaces para aliviar los síntomas de la dismenorrea y son mucho mejores que dosis bajas de ácido acetilsalicílico. Al parecer, inhiben la sintetasa de prostaglandina (véase figura 20:1), además de intervenir en otros sitios enzimáticos. El ácido acetilsalicílico afecta principalmente la

CUADRO 20:1 Dosis recomendadas para adultos de analgésicos no opioides

MEDICAMENTO	ANALGÉSICO Y ANTIPIRÉTICO (INCLUYENDO DISMENORREA)	ANTIINFLAMATORIO (OSTEOARTRITIS, ARTRITIS REUMATOIDE, ESPONDILITIS ANQUILOSANTE)
N-acetil-p-aminofenol:		
paracetamol (acetaminofén)*	325 a 650 mg c/4 h 1 000 mg, tid, qid	No específicamente antiinflamatorio, se usa como complemento a corto plazo para otra terapia
Salicilatos:		
ácido acetilsalicílico*	325 a 650 mg c/4 h	3.2 a 6 g/día
ácido acetilsalicílico (potencia extra)	500 mg c/3 h	1 000 mg c/6 h
diflunisal**	500 a 1 000 mg c/8 a 12 h	500 a 1 000 mg/día
ácido salicílico**	1 500 mg bid	3 g/día tid
tiosalicilato de sodio inyectable		50 a 100 mg/día IM
Antiinflamatorios no esteroideos sintéticos:* **		
diclofenaco**	50 mg tid	100 a 150 mg/día
etodolaco**	200 a 400 mg c/6 a 8 h	600 a 1 200 mg/día
fenoprofeno**	200 mg c/4 a 6 h	300 a 600 mg tid, qid
flurbiprofeno**	No se indica para esto	200 a 300 mg, hasta qid
ibuprofeno* (se expende con receta en 300 mg o más)	200 a 400 mg c/4 a 6 h	300 a 800 mg qid
indometacina**	No se indica para esto	25 a 50 mg tid
ketorolaco trometamina**	Tratamiento a corto plazo de dolor moderado a grave 15 mg c/6 h	
ketoprofeno*	25 a 50 mg c/6 a 8 h	150 a 300 mg tid, qid
ketoprofeno**		12.5 a 25 mg cada 4 a 6 h
meclofenamato**	50 a 100 mg c/4 a 6 h	200 a 400 mg/día
ácido meclofenámico**	250 mg c/6 h	—
meloxicam	No se indica para esto	7.5 a 30 mg/día
nambumetona**	No se indica para esto	1 000 mg qid, bid
naproxeno*	200 mg cada 6 a 8 h	Repetir la dosis
naproxeno**	200 mg cada 6 a 8 h	250 a 500 mg bid
oxaprozin**	No se indica para esto	1 200 a 1 800 mg qid
piroxicam**	No se indica para esto	20 mg/día
sulindac**	No se indica para esto	300 a 400 mg/día
tolmetín**	No se indica para esto	400 mg tid, hasta 1 800 mg/día

(*continúa*)

CUADRO 20:1 Dosis recomendadas para adultos de analgésicos no opioides *(continuación)*

MEDICAMENTO	ANALGÉSICO Y ANTIPIRÉTICO (INCLUYENDO DISMENORREA)	ANTIINFLAMATORIO (OSTEOARTRITIS, ARTRITIS REUMATOIDE, ESPONDILITIS ANQUILOSANTE)
Inhibidores selectivos de la COX-2		
celecoxib	No se indica para esto	200 mg/día
rofecoxib	12.5 a 50 mg/día	50 mg/día
valdecoxib	20 mg bid	10 mg/día

* Se expende sin receta médica.
** Se expende con receta médica.
*** Estos medicamentos son antipiréticos y analgésicos, pero se usan principalmente por sus acciones antiinflamatorias, salvo en los casos en que se indican las dosis.

vía de la ciclooxigenasa. Se ha informado que el ibuprofeno, en particular, suprime la liberación de $PGF_{2\alpha}$ uterina, más que de PGE_2. Los antiinflamatorios no esteroideos alivian el dolor, la cefalea y las náuseas de la dismenorrea, con riesgo mínimo para la paciente. Aunque todos los NSAID son analgésicos efectivos, sólo ibuprofeno, cetoprofeno y naproxeno se expenden en la actualidad sin receta médica para el tratamiento de la dismenorrea.

Los preparados que no requieren receta médica también son en extremo populares entre el público general para el tratamiento de la osteoartritis (dolor leve a moderado, que incluye complicaciones reumatoides). Para obtener el mismo espectro de indicaciones, estos NSAID requieren receta en el caso de potencias en tableta y cápsula de más de 300 mg (ibuprofeno), 12.5 mg (cetoprofeno) y 250 mg (naproxeno).

Absorción y metabolismo

Después de la administración oral, los NSAID se absorben bien del estómago. Aunque los alimentos pueden demorar la absorción, no es raro que estos medicamentos se administren con alimentos, sobre todo en pacientes susceptibles a irritación gástrica inducida por fármacos. Después de la administración oral, la mayor parte de ellos ejerce su acción analgésica en el transcurso de 30 minutos, con duración de acción de 4 a 6 h. Los NSAID tienen mayor enlace (más de 90%) a las proteínas plasmáticas, y por ello pasan por muchas interacciones farmacológicas, debido al desplazamiento de otros medicamentos de los sitios de unión a las proteínas. Con el tiempo, el sistema metabolizador microsómico metaboliza estos medicamentos en el hígado, antes de la excreción renal. La acidificación de la orina puede dar por resultado resorción renal de estos fármacos ácidos.

NOTA PARA EL PROFESIONAL DE CUIDADOS DE LA SALUD

Los pacientes que toman NSAID y que presentan signos de erupción cutánea, alteraciones visuales o dificultades para respirar deben consultar de inmediato al médico.

Efectos adversos

Todos los antiinflamatorios tienen la capacidad de producir náuseas, molestias GI y ulceración. No se ha esclarecido del todo el mecanismo de ulceración. Sin embargo, se piensa que estos medicamentos inhiben la síntesis de sustancias (mucopolisacáridos) que protegen al estómago de la erosión del ácido clorhídrico. Aunque se ha informado que el ibuprofeno ocasiona menos malestar gástrico que otros antiinflamatorios, con el uso crónico cualesquiera de ellos puede causar ulceración. La complicación más grave de la ulceración es hemorragia masiva, que lleva a choque y la muerte.

Mediante estimulación del SNC, los antiinflamatorios pueden producir vértigo, vómito,

confusión mental y cefaleas. Las reacciones de hipersensibilidad incluyen eritemas leves, lesión hepática y sufrimiento respiratorio en asmáticos. Se ha observado anafilaxis en pacientes sensibles al ácido acetilsalicílico. La intolerancia a esta última se presenta en personas con antecedentes de pólipos nasales, asma o rinitis. En estos pacientes ocurre angioedema y rinitis grave a causa de la exposición a productos que contienen ácido acetilsalicílico. La **anemia megaloblástica**, que se advierte por eritrocitos inmaduros y grandes, se suscita con estos medicamentos, debido a que se ha deteriorado la absorción intestinal de ácido fólico, en tanto que hay posibilidad de **anemia** ferropriva, por consecuencia de pérdida de sangre a causa de la hemorragia. En pacientes a quienes se administraron NSAID se ha informado también supresión de la médula espinal, con trastornos sanguíneos consecutivos. Los efectos adversos son más probables en personas que reciben grandes dosis en el tratamiento crónico de artritis, sobre todo de artritis reumatoide. La sobredosis de antiinflamatorios produce toxicidad, similar a la descrita para los salicilatos. El tratamiento es principalmente de apoyo, porque no existe antídoto específico para estos agentes.

La edad y el estado subyacente del paciente sí influyen en el inicio de los efectos adversos. La dosis más grande en combinación, en el paciente de más de 65 años de edad, parece predisponer al surgimiento de efectos no deseados. La mejor estrategia en el paciente anciano requiere, por lo tanto, comenzar con la dosis efectiva más baja. Algunos NSAID potentes específicos más nuevos, como ketorolaco trometamina, tienen la advertencia especial que recomienda ajustar la dosis para pacientes de más de 65 años de edad o de menos de 50 kg de peso corporal, o ambos. Debido a que este inflamatorio se elimina lentamente del cuerpo, el efecto puede exagerarse en pacientes de edad avanzada o en los que tienen deterioro renal, lo cual se manifiesta por elevación de los niveles de creatinina en suero.

Los inhibidores selectivos de COX-2 muestran efectos adversos cardiacos o renales potencialmente más graves que otros NSAID, ya que sólo se concentran en un grupo de enzimas. En dos estudios clínicos grandes, de 8 000 pacientes cada uno, se sugirió que quienes toman rofecoxib y celecoxib presentan más aumento de la presión arterial (hipertensión agravada), bradicardia, frecuencia cardiaca irregular o dolores torácicos que los que toman otros NSAID. Esto se exacerba por el hecho de que los inhibidores selectivos de COX-2 no tienen la acción protectora antitrombótica (prevención de coágulos) del ácido acetilsalicílico y de otros inhibidores de la COX-1.

Estos medicamentos tienen el mismo riesgo de contribuir a insuficiencia renal y alteraciones en la eliminación de sal y agua que otros NSAID, en pacientes con problemas renales.

Las personas con antecedente de sensibilidad a las sulfonamidas no deben tomar celecoxib. Todos los inhibidores selectivos de la COX-2 se han relacionado con reacciones alérgicas agravantes.

Consideraciones especiales

Los antiinflamatorios no esteroideos se usan para aliviar la inflamación aguda por periodos breves (hasta siete días). Sin embargo, no es raro que se tomen durante más tiempo. En casos de osteoartritis, enfermedad articular degenerativa, es posible que el movimiento articular se vea comprometido, de modo que se torne doloroso y difícil (rígido). Puede haber dolor en ausencia de signos francos de inflamación. Aunque se indican analgésicos, como el ácido acetilsalicílico, de cualquier forma es recomendable que el paciente evite fatigar las articulaciones afectadas (eliminar peso de las articulaciones y reposo).

La artritis reumatoide, que también es una enfermedad articular degenerativa, se acompaña de inflamación del cartílago articular. Las articulaciones inflamadas suelen ser notablemente cálidas al tacto, son difíciles de mover (sobre todo por la mañana) y se inmovilizan o deforman durante el transcurso de la enfermedad. Los NSAID, entre los que se encuentra el ácido acetilsalicílico en dosis elevadas (2 a 5 g), reducen la respuesta inflamatoria. A estas dosis, sobre todo en ancianos, puede haber signos de sobredosis. Los signos primarios que es necesario vigilar son zumbido de oídos, malestar gástrico y hemorragia GI (heces oscuras y alquitranadas). Para reducir al mínimo los efectos secundarios GI, el medicamento se administra con las comidas, leche o antiácidos. Debe evitarse el alcohol, ya que incrementa la acción gástrica adversa de estos fármacos.

Salicilatos

Los salicilatos se descubrieron hace varios siglos, como producto natural de la corteza del sauce. Los indios norteamericanos preparaban tés y bebidas de esta corteza para aliviar dolores de cabeza y de dientes. Los salicilatos que se usan en la actualidad incluyen el salicilato de sodio, el ácido acetilsalicílico (aspirina), la salicilamida y el metil salicilato. Este último (aceite de gaulteria, *Ben-Gay*, *Deep Heat*) es el único salicilato que es un veneno cuando se toma por vía oral. Su uso es tópico (cremas) para producir irritación cutánea, la cual aumenta el flujo sanguíneo y la tibieza al sitio de aplicación. Los otros salicilatos son ácidos débiles que se absorben rápidamente del estómago y del intestino delgado, después de la administración oral.

Analgesia y antipiresis

Los centros del cerebro que regulan el dolor y la temperatura se encuentran en el hipotálamo. Se cree que los analgésicos no opioides, como los salicilatos, producen analgesia y antipiresis al afectar selectivamente los centros hipotalámicos, lo cual reduce la temperatura corporal elevada, pero sin afectar la temperatura normal del cuerpo. El mecanismo de acción central conlleva bloqueo de la estimulación de prostaglandinas del sistema nervioso central (SNC). Además de la acción central, estos medicamentos aumentan el flujo sanguíneo periférico (vasodilatación) y la sudación, lo que permite mayor pérdida de calor excesivo del cuerpo.

La analgesia se produce al afectar al hipotálamo y al sitio de la lesión. En respuesta al daño tisular, articular o al edema, se liberan sustancias activas como la bradicinina, las prostaglandinas y la histamina. Las **prostaglandinas** y la bradicinina, en particular, estimulan a las terminaciones nerviosas periféricas, que transmiten los impulsos de dolor al SNC. Los analgésicos no opioides inhiben la síntesis de prostaglandinas y evitan que la bradicinina estimule a los receptores de dolor. Debido a que las prostaglandinas también afectan a los centros hipotalámicos, los analgésicos no opioides inhiben el reconocimiento de los impulsos de dolor a nivel central y periférico. El ácido acetilsalicílico es el inhibidor más potente de la sintetasa de prostaglandina en el grupo de los salicilatos.

Acción antiinflamatoria

Los salicilatos son excelentes antiinflamatorios. Son eficaces porque inhiben una vía primaria en la síntesis de prostaglandinas. La presencia de inflamación y la acción de los salicilatos a esta respuesta se describió en la sección de Antiinflamatorios.

Efectos gastrointestinales

Los salicilatos irritan directamente el revestimiento de la mucosa estomacal. Muchas personas son sensibles a esta acción y después de tomar ácido acetilsalicílico tienen náuseas. Los salicilatos, además, inhiben la síntesis de prostaglandinas. En el estómago, estas sustancias forman parte integral de los mecanismos normales de citoprotección, y sirven de mediadoras de la secreción de moco y bicarbonato, que influye en el ambiente del estómago. Algunas personas vomitan por la irritación gastrointestinal (GI) y la estimulación del SNC. Los salicilatos estimulan el centro bulbar que se conoce como zona desencadenadora de quimiorreceptores, la cual excita directamente el centro del vómito para que ocurra la emesis.

Beneficios anticoagulantes y cardiovasculares

El ácido acetilsalicílico y la salicilamida inhiben de manera irreversible la agregación de plaquetas, necesarias para la formación de coágulos de sangre. El resultado es que aun las dosis más bajas de ácido acetilsalicílico aumentan el tiempo de sangrado. En dosis grandes, los salicilatos deprimen la formación de otros factores de la coagulación (protrombina), y de esta forma se incrementa el tiempo de sangrado. Las hemorragias **petequiales** (localizadas) que ocurren en pacientes sensibles al ácido acetilsalicílico se deben en parte a las acciones anticoagulantes. Con dosis de ácido acetilsalicílico de más de 6 g al día, el tiempo de protrombina se prolonga de manera clínicamente considerable.

De importancia terapéutica es el hecho de que el ácido acetilsalicílico reduce el riesgo de muerte y de reinfarto consecutivo al infarto del miocardio (*myocardial infarction*, MI). Aunque este beneficio justifica su uso profiláctico (diario) en varones, no se ha demostrado que sea de valor similar en mujeres. Esta acción profiláctica inhibe la agregación plaquetaria y no tiene efecto, una vez que se forma un coágulo.

Los efectos anticoagulantes aumentan el potencial de hemorragia en ciertos pacientes; es decir, los sensibles a los salicilatos o los que reciben otros anticoagulantes o los predispuestos a úlceras intestinales. En pacientes específicos con compromiso cardiovascular que aquejan úlceras, la administración crónica de ácido acetilsalicílico puede ser benéfica para evitar la formación de tromboémbolos. Si bien parece ser contradictorio, el uso de ácido acetilsalicílico en estas circunstancias reduciría el gran riesgo de que se formen émbolos o de que lleguen al cerebro, los pulmones o el corazón.

Metabolismo y excreción

Después de que son absorbidos, los salicilatos se unen fácilmente a las proteínas plasmáticas (80 a 90%). De esta forma, se distribuyen a varios tejidos, sobre todo al SNC, a los líquidos articulares y a los riñones. Con el tiempo, se metabolizan en el hígado y se eliminan en la orina. Los niveles plasmáticos de los salicilatos se ven afectados por el pH de la orina. La orina ácida permite que estos ácidos débiles sean resorbidos por los túbulos renales y que reingresen en la sangre. En contraste, la orina alcalina incrementa la excreción de salicilatos. El pH de la orina puede cambiar en respuesta a un desequilibrio acidobásico, terapia farmacológica o deterioro renal.

Efectos adversos y tóxicos

En dosis bajas, los salicilatos alivian el dolor interno y externo, y la fiebre. Sin embargo, para aliviar el dolor de la artritis, gota y **fiebre reumática**, deben usarse dosis grandes durante mucho tiempo. Por

lo general, la terapia de dosis elevadas se relaciona más con reacciones tóxicas (**intoxicación** crónica). No obstante, la intoxicación aguda con salicilatos también puede ser resultado de ingestión accidental de grandes cantidades del medicamento. La sobredosis accidental es más probable en niños que en adultos.

La intoxicación crónica con salicilatos produce náuseas, vómito o salicilismo. El **salicilismo** denota una serie de síntomas, como náuseas, zumbido de oídos (tinnitus), cefalea, delirio e hiperventilación, efectos que obedecen a la estimulación del SNC y que se aminoran cuando se reduce la dosis o se termina la administración del medicamento. Asimismo, es posible que ocurra hiperglucemia por aumento del tono simpático.

La intoxicación de salicilato puede ser una aportación cultural a causa de la dieta del paciente. Se sabe que muchos alimentos contienen naturalmente salicilatos, como el polvo de curry, la páprika, el orozuz (regaliz), las ciruelas, el té y los pepinillos. Se estima que la dieta estadounidense contiene 6 a 200 mg de salicilatos al día.

La hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico produce exantema, edema laríngeo y asma. En virtud de que algunas reacciones pueden ser de peligro de muerte, los pacientes hipersensibles deben evitar todos los productos que contengan ácido acetilsalicílico. Los salicilatos se obtienen fácilmente como medicamentos que no requieren receta médica, solos o combinados con otros productos. En el cuadro 20:2 se presentan ejemplos de mezclas de fármacos que contienen analgésicos no opioides. Estos productos se encuentran en casi cualquier hogar, y muchas veces son descubiertos por niños audaces quienes, atraídos por los colores de las tabletas o el sabor dulce, los ingieren en cantidades tóxicas.

Toxicidad aguda

Los peligros y las reacciones fatales frecuentes de la intoxicación aguda con salicilatos implican depresión respiratoria y acidosis. Las dosis tóxicas de salicilatos deprimen los centros respiratorios bulbares, de modo que las personas no pueden eliminar rápidamente el bióxido de carbono (CO_2), lo cual ocasiona acidosis respiratoria. Otros ácidos se acumulan en la sangre, debido a la alteración del funcionamiento renal. Los salicilatos y productos de desecho tisular (ácido láctico) no pueden eliminarse del cuerpo, y las personas presentan acidosis respiratoria y metabólica, al tiempo que los valores de pH descienden de la sangre y la orina. La sudación copiosa causa deshidratación, y aumenta la excreción de sodio, potasio y proteína. Se deprime el funcionamiento cardiovascular, lo cual da por resultado vasodilatación e hipotensión. Se estima que la dosis letal aguda es de 10 a 30 g para adultos y de 4 g para niños.

El tratamiento para la intoxicación de salicilatos incluye administración de bicarbonato de sodio para corregir la acidosis e incrementar la eliminación del medicamento (aumentando el pH de la orina). Además se infunden líquido y electrólitos para corregir la hipotensión y el equilibrio acidobásico. El tratamiento de este tipo de intoxicación no siempre tiene éxito, y puede presentarse estado de coma y muerte, a causa de deshidratación, depresión extensa del SNC e insuficiencia renal.

Indicaciones clínicas

Los salicilatos, sobre todo el ácido acetilsalicílico, han sido aprobados para uso en casos de dolor leve a moderado. Este dolor no se relaciona con la necesidad de opioides. La inflamación que contribuye a las cefaleas y al dolor muscular y articular, incluidas la osteoartritis y la artritis reumatoide, se reduce y suele ser eliminada por estos medicamentos. Debido a la acción especial en la agregación plaquetaria, se indica ácido acetilsalicílico a pacientes con angina de pecho inestable, ataques isquémicos pasajeros (*transient ischemic attacks*, TIA), accidente vascular cerebral y para reducir el riesgo de muerte en varones con infarto del miocardio.

NOTA PARA EL PROFESIONAL DE CUIDADOS DE LA SALUD

El uso de ácido acetilsalicílico en niños, incluidos los adolescentes, que tienen infecciones virales activas o varicela, se ha relacionado con el síndrome de Reye. Aunque raro, este síndrome puede ser de peligro de muerte. Los síntomas van de vómito y beligerancia a delirio y estado de coma. Ha habido muertes en niños. Aunque no se ha caracterizado por completo el mecanismo, diversas organizaciones profesionales y gubernamentales aconsejan no usar ácido acetilsalicílico en adultos jóvenes o niños que tengan gripe activa o varicela.

Dosis y presentaciones

Debido a su uso de tanto tiempo, el ácido acetilsalicílico se ha aceptado ampliamente como medicamento seguro para adultos y niños. Para acomodar su amplio espectro de uso, el ácido acetilsalicílico y los salicilatos se expenden en diversas fórmulas orales, que van desde tabletas, cápsulas y goma de mascar hasta soluciones y líquidos que los niños pueden deglutir con mayor facilidad. Aunque el ácido acetilsalicílico se expende sin receta médica, sola o en combinación con otros ingredientes activos, se necesita receta para los productos que contienen

CUADRO 20:2 Mezclas de medicamentos que contienen analgésicos no opioides**

CANTIDAD DE ANALGÉSICO NO OPIOIDE	OTROS MEDICAMENTOS ACTIVOS	PROGRAMA
Ácido acetilsalicílico, 325 a 500 mg	Bicarbonato de sodio, 1 700 a 2 085 mg Ácido cítrico, 1 000 mg	—
Paracetamol, 325 mg	Bicarbonato de sodio, 2 781 mg Ácido cítrico, 2 224 mg	—
Paracetamol, 325 mg	Propoxifeno, 50 mg	IV
Paracetamol, 650 mg	Propoxifeno, 100 mg	IV
Ácido acetilsalicílico, 389 mg	Cafeína, 32.4 mg, propoxifeno, 65 mg	IV
Ácido acetilsalicílico, 325 mg	Meprobamato, 200 mg	IV
Ácido acetilsalicílico, 325 mg	Cafeína, 40 mg, butalbital, 50 mg (barbitúrico)	III
Ibuprofeno, 200 mg	—	—
Paracetamol, 500 mg	*Pamabrom*,* 25 mg, pirilamina, 15 mg	—
Paracetamol, 500 mg	*Pamabrom*,* pirilamina	—
Paracetamol, 500 mg	Hidrocodona, 5 mg	III
Paracetamol, 80 mg	—	
Ácido acetilsalicílico, 325 mg	HCl de oxicodona, 4.5 mg, tereftalato de oxicodona, 0.20 mg	II
Ácido acetilsalicílico, 325 mg	Oxicodona, 2.5, 5, 7.5 o 10 mg	II
Ácido acetilsalicílico, 650 mg	Oxicodona, 10 mg	II
Paracetamol, 300 mg	Codeína, 15 mg	III
Paracetamol, 500 mg	Oxicodona, 5 mg	II
Paracetamol, 204 mg	Ácido acetilsalicílico, 227 mg, cafeína 33 mg, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio	

* Diurético que se expende sin receta médica.
** No es una lista exhaustiva de los productos disponibles.

más de 650 mg de ácido acetilsalicílico por tableta (véase el cuadro 20:1 para ejemplos). La dosis pediátrica se basa en la edad y peso del paciente, de modo que dos tabletas pediátricas de 81 mg (dos a tres años de edad) son iguales a la mitad de 325 mg de la tableta adulta, cada 4 h. De los seis a los ocho años de edad, la dosis es de cuatro tabletas de 81 mg o 1 tableta adulta (325 mg). De los 12 a 14 años, la dosis es la recomendada para adultos: 2 tabletas (325 mg) (véase el cuadro 20:3).

PARACETAMOL (ACETAMINOFÉN)

El paracetamol se considera un sustituto del ácido acetilsalicílico. Sin embargo, esta suposición no es del todo correcta. El paracetamol produce analgesia y antipiresis adecuadas, pero no tiene actividad antiinflamatoria comprobada. Reduce la temperatura corporal elevada por acción directa en los centros de regulación de calor en el hipotálamo. Es eficaz

CUADRO 20:3

Lineamientos de dosis pediátricas de ácido acetilsalicílico y paracetamol, dosis cada 4 a 6 h

EDAD	PARACETAMOL	ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
0 a 3 meses	40 mg	—
4 a 11 meses	80 mg	—
1 a 2 años	120 mg	—
2 a 3 años	160 mg	162 mg
4 a 5 años	240 mg	243 mg
6 a 8 años	320 mg	324 mg
9 a 10 años	400 mg	405 mg
11 años	480 mg	486 mg
12 a 14 años	640 mg	648 mg
14 años	650 mg	650 mg

contra la cefalea, porque inhibe la sintetasa de prostaglandinas en el SNC, pero no es el fármaco de elección para el tratamiento de dolor relacionado con dolores e inflamación musculares, en especial artritis. El paracetamol no inhibe significativamente la síntesis de prostaglandinas en los sistemas periféricos, que es la causa de su ausencia de actividad antiinflamatoria. Para el alivio de cefaleas o el alivio sintomático de resfriados y gripe, los pacientes sensibles al ácido acetilsalicílico pueden sustituirlo por paracetamol, debido a que este último no causa irritación GI ni ulceración en dosis terapéuticas. Tampoco produce agregación plaquetaria ni respuesta a la protrombina.

Efectos adversos

Aunque es notablemente seguro cuando se toma en las dosis recomendadas, el paracetamol no es un medicamento inocuo. No hay signos específicos tempranos de advertencia de toxicidad por paracetamol, y el transcurso de la intoxicación pasa por varias etapas. Durante las primeras 24 horas posteriores a la ingestión, se observan náuseas y vómito. En las siguientes 24 horas se elevan las enzimas hepáticas en suero (SGOT, SGPT, bilirrubina, trombina). El aumento de SGOT puede ser superior a 20 000. A las 36 horas de ingestión de la dosis tóxica puede suscitarse daño hepático. Han ocurrido muertes después de una sobredosis de paracetamol, la cual también ocasiona acidosis y complicaciones respiratorias similares a las que se describieron para el caso de intoxicación con salicilatos.

El tratamiento para intoxicación con paracetamol comprende aspiración gástrica y **lavado** (con líquidos), así como mantenimiento del equilibrio líquido con medidas convencionales. Si se administra al cabo de horas de la ingestión de sobredosis, el carbón activado reduce la absorción de paracetamol. De otro modo, la acetilcisteína evita con éxito daño al hígado, cuando se administra por vía intravenosa u oral al cabo de 10 horas de la intoxicación. La vía de administración oral quizá sea menos eficaz, pero la intravenosa se ha relacionado con **anafilaxis** (reacción alérgica intensa). La acetilcisteína se expendió durante años como mucolítico para pacientes con fibrosis quística.

El paracetamol se usa más en combinación con otros productos, que cualquier otro medicamento, en dosis que van de 160 a 500 mg por dosis. Cuando el paciente toma paracetamol para el dolor y después varios productos que no requieren receta médica para aliviar síntomas de resfriado y gripe, sobre todo además de alcohol, corre mayor riesgo de toxicidad hepática. La FDA continúa expresando su preocupación de que los adultos y niños están expuestos a riesgo de toxicidad con paracetamol por sobredosis, porque estos medicamentos con sabor resultan atractivos para los niños, y los adultos con frecuencia toman "más de la dosis recomendada, con objeto de eliminar el dolor moderado a grave".

La fenacetina, que también es analgésico, no se expende como producto de una sola entidad. Este medicamento se ha relacionado con efectos secundarios graves, como acidosis, methemoglobinemia y nefritis. Se ha cuestionado su uso y ha sido eliminado como ingrediente en muchos productos combinados. El uso de fenacetina puede suscitar anemia hemolítica en personas genéticamente susceptibles (sobre todo las de origen mediterráneo).

Indicaciones clínicas

El paracetamol ha sido aprobado para reducir fiebre, cefaleas, dolores musculoesqueléticos menores y malestar relacionado con el resfriado común y la gripe. Se indica sobre todo para pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico, para los que reciben terapia anticoagulante para trastornos de la coagulación, o para personas con enfermedad GI superior y en

quienes la terapia con ácido acetilsalicílico no es una opción. Aunque se recomienda para sujetos con malestar GI ocasionado por ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), no es intercambiable por estos medicamentos para terapia crónica de estados inflamatorios, como la osteoartritis. No se ha relacionado el uso de este medicamento con paraplejía o infarto.

Dosis y presentaciones disponibles

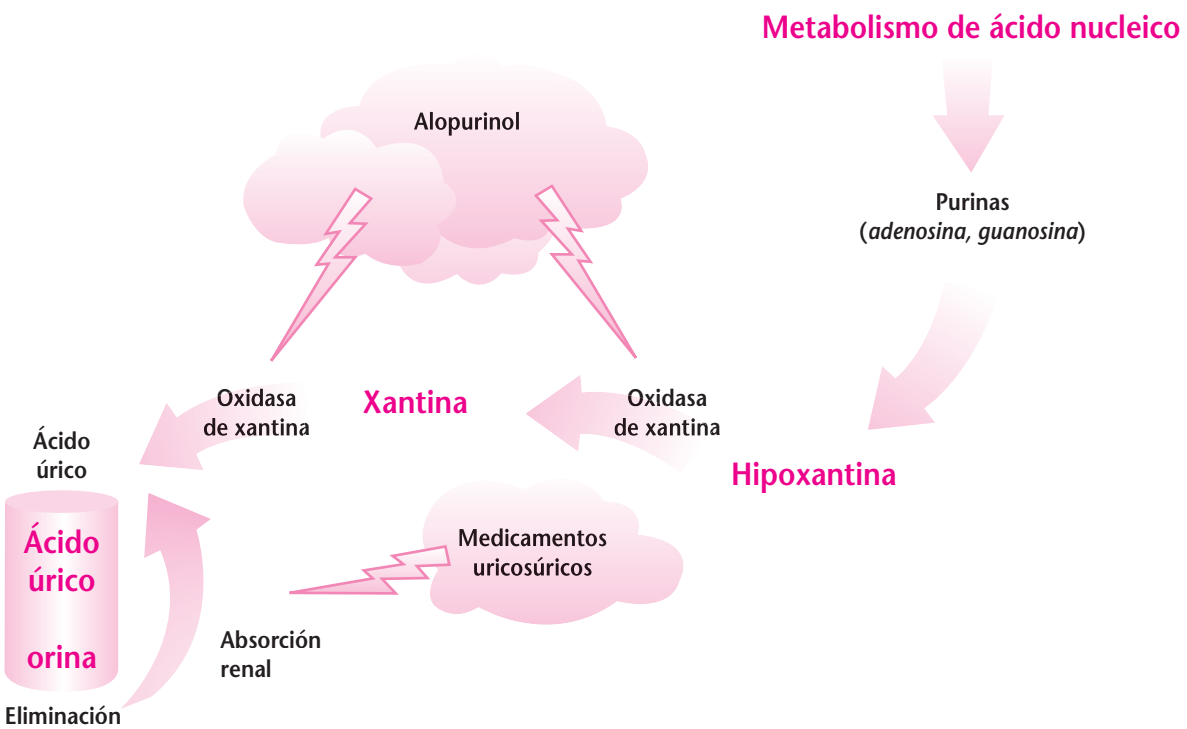
El paracetamol se expende en productos que no requieren receta médica, en dosis que van de 80 mg (pediátrica) a 650 mg por tableta, cápsula o comprimido. Hay lineamientos de dosis disponibles para lactantes de 0 a 3 meses (40 mg), 4 a 11 meses (80 mg), y uno a dos años de edad (120 mg). La dosis pediátrica y la adulta de 325 mg cada 4 h coincide con la recomendación para los seis a ocho años de edad. Se recomienda que la dosis diaria para adultos no exceda de cinco dosis en 24 horas (cuadro 20:3). Debido a su aceptabilidad para uso en niños, el paracetamol se expende en varias presentaciones, que van desde supositorios a solución, elíxir, suspensión y jarabe. En todas sus dosis y presentaciones se expende sin receta médica. Para mejor conservación, los supositorios deben refrigerarse entre su uso.

Medicamentos útiles para el tratamiento de la gota

La gota es una enfermedad inflamatoria especial, que se acompaña del depósito de ácido úrico en el líquido articular (dedo grande del pie, rodillas y codos) y en tejidos blandos. El ácido úrico se forma todos los días del metabolismo de los ácidos nucleicos (véase figura 20:2). Los humanos no pueden usar el ácido úrico, de modo que, en condiciones normales, se secreta a la orina por los túbulos renales. Por lo general, las personas que sufren gota tienen producción excesiva de ácido úrico, o no lo eliminan de manera eficiente. Además, algunos alimentos, como cerveza, vino, quesos, frijoles, anchoas, sardinas, hígado, riñones y crema tienen un alto contenido de purina, que incrementa el nivel de ácido úrico en la sangre (hiperuricemia).

Por algún motivo desconocido, en forma espontánea se acumulan cristales de ácido úrico en el líquido articular del paciente con gota. Los fagocitos entran al área y atacan estos cristales, lo cual reduce el pH (ácido) del líquido articular, y ocasiona que se acumule más ácido úrico en la articulación. Este ciclo vicioso de inflamación produce edema, enrojecimiento y dolor grave, característico de la gota aguda. En la gota crónica, el ácido úrico se

FIGURA 20:2 La vía metabólica para la formación y eliminación de ácido úrico



deposita lentamente en el tejido blando, con lo cual causa abultamiento, y en las articulaciones deformes, que se conocen como tofos (toma años para que se creen depósitos tofáceos). El ácido úrico también se acumula en los riñones y produce cálculos de urato que aparecen en la orina como arena o grava. Los medicamentos que son útiles para el tratamiento de la gota alivian la respuesta inflamatoria aguda o reducen los niveles de ácido úrico en la gota crónica. Estos agentes se presentan en el cuadro 20:4.

Tratamiento de la gota aguda

Los analgésicos antiinflamatorios se usan para disminuir el dolor y la inflamación de las crisis de gota aguda. La colchicina es además extremadamente útil durante las primeras 48 horas de una crisis de gota. La colchicina, medicamento que proviene de la planta del azafrán, altera específicamente la capacidad de los fagocitos de atacar los cristales de ácido úrico (figura 20:3). El pH del líquido articular no desciende, y en consecuencia se interrumpe el ciclo de depósito de ácido úrico, y se aminora la crisis de gota. Por desgracia, la colchicina suele causar náuseas, vómito y diarrea. Es posible observar también calambres abdominales y sangre en la orina (hematuria).

Tratamiento profiláctico de la gota

La terapia profiláctica requiere el uso a largo plazo de medicamentos para evitar las crisis de gota y tofos. Se usan dos clases principales de medicamentos en la **profilaxis** a largo plazo: agentes hipouricémicos y agentes uricosúricos.

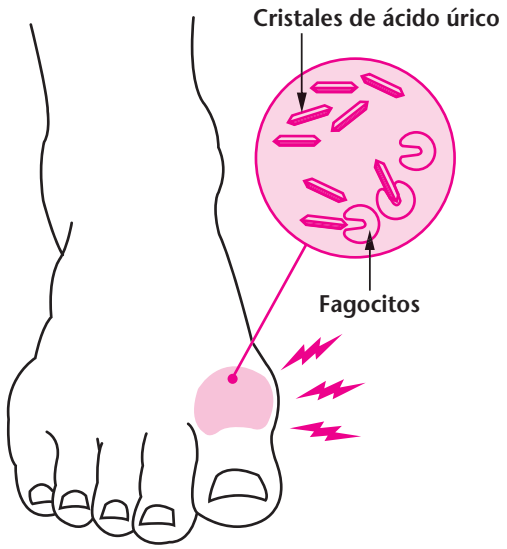
El alopurinol es un hipouricémico que se conoce también como antimetabolito, porque se asemeja a la estructura de la hipoxantina. El alopurinol inhibe a la enzima oxidasa de xantina, que es necesaria para convertir la hipoxantina en ácido úrico (véase figura 20:2). Por consiguiente, no hay formación de ácido úrico, y la hipoxantina se elimina en la orina. Con el tiempo, el ácido úrico en la sangre disminuye y

CUADRO 20:4 Medicamentos eficaces en el tratamiento de la gota

MEDICAMENTO	DOSIS ORAL PARA ADULTOS
Antigota (agudo):	
colchicina	0.5 a 1.2 mg c/1 a 2 h* o 0.5 a 1.8 mg/día**
Analgésicos antiinflamatorios:	
ácido acetilsalicílico***	3 a 5 g/día
salicilato de colina***	870 mg c/3 a 4 h
indometacina	50 mg c/8 h
naproxeno	750 mg seguidos por 250 mg c/8 h
tiosalicilato de sodio	100 mg c/3 a 4 h
sulindac	200 mg c/12 h
Hipouricémico:	
alopurinol	200 a 400 mg/día (leve), 400 a 600 mg/día (grave)
	600 a 800 mg/día (nefropatía de ácido úrico, neoplasias)
Uricosúrico:	
ácido acetilsalicílico	Dosis mayores de 4 g
probenecid	250 a 500 mg c/12 h
sulfinpirazona	100 a 200 mg c/12 h
Mezclas:	
colchicina (0.5 mg) y probenecid (500 mg)	Una tableta diaria durante una semana, seguida de una tableta c/12 h

* Hasta que se alivie el dolor.
** Dosis profiláctica.
*** Se expende sin receta médica; se requiere receta para los otros medicamentos.

FIGURA 20:3 Ciclo de inflamación durante un ataque de gota



Los cristales de ácido úrico son atacados por fagocitos, lo cual disminuye el pH (ácido) del líquido articular, haciendo que se acumulen más cristales de ácido úrico en la articulación.

evita el desarrollo ulterior de tofos y cálculos de urato en los riñones. El alopurinol también se utiliza para reducir la hiperuricemia asociada a ciertas neoplasias y otras farmacoterapias (diuréticos de tiacida). Los efectos secundarios más comunes que se relacionan con el uso de alopurinol son fiebre, eritema y **leucopenia** (recuento leucocitario bajo).

El probenecid y la sulfinpirazona son uricosúricos, que incrementan la excreción renal de ácido úrico sin alterar la formación de ácido úrico, lo cual despeja rápidamente este ácido de la sangre. Estos agentes inhiben la absorción renal de ácido úrico para que pase a la orina. El probenecid se absorbe rápidamente después de su administración. Suele diagnosticarse con colchicina, una fórmula que recibe el nombre de *ColProbenecid*, y que reduce el nivel de urato en la sangre, en tanto que la colchicina protege contra el inicio de un episodio agudo de gota.

El probenecid y la sulfinpirazona suelen causar alteraciones GI, como náuseas y vómito. Para evitar malestar GI, se recomienda tomar estos medicamentos con comidas, leche o antiácidos. Entre otros efectos adversos informados con probenecid o sulfinpirazona se encuentran el eritema cutáneo y la fiebre. Para reducir la probabilidad de cálculos renales de urato, toda persona que toma un medicamento contra la gota debe beber 10 vasos de agua de 8 onzas (30 ml) diariamente. El medicamento también inhibe por completo la sintetasa de prostaglandinas, lo cual previene la agregación plaquetaria.

Indicaciones clínicas

Para el tratamiento de episodios de gota aguda, alivio de dolor e interrupción del proceso antiinflamatorio, se indican colchicina y NSAID específicos (indometacina, naproxeno) y tiosalicilato de sodio.

El probenecid se ha aprobado para el tratamiento de la hiperuricemia que se relaciona con gota y artritis gotosa. Debido a su capacidad de inhibir la secreción tubular renal de la mayor parte de las penicilinas y las cefalosporinas, el probenecid eleva y prolonga los niveles plasmáticos de estos antibióticos. Por consiguiente, ha sido aprobado para usarse como auxiliar en la terapia con antibióticos.

La sulfinpirazona ha recibido aprobación para utilizarse en el tratamiento de la artritis gotosa crónica e intermitente, y la gota no aguda. El alopurinol se ha aprobado para el tratamiento de gota primaria y secundaria, crisis de gota aguda, tofos, destrucción articular, cálculos de ácido úrico o nefropatía. Debido a su mecanismo de acción, la sulfinpirazona también se recomienda para reducir el ácido úrico en suero y orina, ocasionado por el tratamiento de neoplasias, leucemia y linfoma.

Interacciones farmacológicas

Los analgésicos no opioides y los antiinflamatorios pasan por diversas interacciones farmacológicas. El área principal de interacción incluye el desplazamiento de sitios de unión a la proteína. Por lo general, este desplazamiento aumenta la toxicidad del medicamento desplazado. La inhibición de la excreción de ácido úrico es la segunda interacción farmacológica más frecuente. Debido a que gran parte de estos medicamentos son ácidos débiles, compiten con el ácido úrico por sitios de eliminación en los túbulos renales. Esta competencia puede cancelar el efecto uricosúrico deseado en el tratamiento de la gota crónica.

Digno de atención es el potencial de interacción grave con el paracetamol, debido a su uso ubicuo. La hepatotoxicidad relacionada con paracetamol puede incrementar con el uso a largo plazo de medicamentos que inducen a las enzimas microsómicas. El uso concomitante de paracetamol con varias sustancias que van desde el alcohol hasta la sulfinpirazona se relaciona con menor efecto terapéutico analgésico a la hepatotoxicidad. En el cuadro 20:5 se presentan interacciones farmacológicas de importancia clínica en las clases de medicamentos representados en este capítulo.



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Los medicamentos de esta clase se expenden ampliamente en presentaciones que no requieren receta médica, y se usan en un grupo tan extenso de pacientes que aumentan las posibilidades de que se utilicen en forma inadecuada. Los niños y ancianos son los más susceptibles a la exposición inapropiada, en parte porque no consideran que estos medicamentos sean dañinos; es decir, que se trate de medicamentos fuertes. Después de todo, no se requiere receta para la gran mayoría de estas fórmulas. Por consiguiente, es útil que los pacientes reciban instrucciones claras acerca de su uso.

Instrucciones para el paciente

No importa que el analgésico activo o antiinflamatorio requiera o no receta médica, el potencial de efectos adversos aumenta con la dosis y el uso crónico. Es importante explicar a los pacientes que la readministración demasiado frecuente de medicamentos que no requieren receta médica puede ser igual a la cantidad en miligramos disponibles por receta.

Se debe instruir claramente al paciente a que tome las fórmulas orales sólidas con un vaso lleno de agua, para evitar la posibilidad de que la píldora o cápsula se aloje en el esófago. El probenecid y el alopurinol deben acompañarse de 10 a 12 vasos llenos de agua, diariamente, para mantener la orina neutral a ligeramente alcalina y evitar la formación de cálculos renales. Las dosis elevadas de vitamina C pueden acidificar la orina e incrementar el potencial de formación de cálculos renales.

Puede decirse a los pacientes que la irritación GI se reduce al tomar el medicamento con leche o alimentos. Las fórmulas de liberación sostenida no deben masticarse porque de esta manera se distribuyen más medicamentos antes del momento adecuado.

Notificar al médico

Con cualquier antiinflamatorio analgésico, el paciente debe llamar al médico si tiene fiebre durante más de tres días, si el dolor persiste durante más de cinco días o si se observa enrojecimiento o edema. El dolor grave o recurrente, o la fiebre alta o continua, pueden indicar enfermedad grave que requiere atención médica.

Con cualquiera de estos medicamentos, el paciente debe notificar al médico si tiene zumbido de oídos (tinnitus), mareo, deterioro auditivo o vista opacada, y si debe interrumpir el medicamento.

La presencia de broncospasmo o rinitis, o ambos, puede indicar intolerancia al ácido acetilsalicílico. Se debe notificar al médico para evaluación ulterior. Los pacientes con asma aguda, urticaria y pólipos nasales deben evitar el uso de ácido acetilsalicílico y NSAID.

En ocasiones, estos medicamentos causan somnolencia, lo que reduce la coordinación y la atención requerida para conducir, operar maquinaria o realizar tareas en las que se necesita destreza manual. Los pacientes de edad avanzada no deben exceder las dosis diarias recomendadas de NSAID, lo cual incluye exposición a fórmulas que no requieren receta médica, en tanto toman NSAID de receta médica.

Precaución especial con el ácido acetilsalicílico

Durante el tratamiento con NSAID deben evitarse el ácido acetilsalicílico, el alcohol y los productos que contienen alcohol.

Cuando sea posible, es necesario evitar el ácido acetilsalicílico una semana antes de cirugía, por la posibilidad de hemorragia posoperatoria. Los pacientes alérgicos a la tintura de tartracina deben evitarla también.

Uso en el embarazo

Todos estos medicamentos han sido designados por la Food and Drug Administration (FDA) como categoría B o C del embarazo, salvo el ácido acetilsalicílico (D), que produce en la madre efectos como anemia, hemorragia y demora en el parto. Debido a que los salicilatos atraviesan la placenta, se suprime la síntesis de prostaglandinas en el feto. La recomendación es evitar salicilatos durante el embarazo, sobre todo en el tercer trimestre. El paracetamol es un analgésico alternativo en todas las etapas del embarazo, ya que su uso al parecer es seguro a corto plazo.

CUADRO 20:5 Interacciones farmacológicas con analgésicos no opioides y medicamentos contra la gota

AGENTES FARMACOLÓGICOS	INTERACCIONES CON	RESPUESTA
paracetamol	alcohol, barbitúricos, carbamacepina, hidantoínas, isoniacida, rifampina, sulfinpirazona	Mayor riesgo de toxicidad hepática
alopurinol	ciclofosfamida	Mayor depresión de la médula ósea
alopurinol	ampicilina	Ha ocurrido exantema con el uso concurrente de estos medicamentos
alopurinol	tiacidas, inhibidores de la ACE	Mayor riesgo de hipersensibilidad al alopurinol
ácido acetilsalicílico	antiácidos, corticosteroides, alcalinizantes de la orina	Disminución de los efectos del salicilato al incrementar la eliminación renal, lo cual reduce la resorción tubular
ácido acetilsalicílico (dosis > 2 g/día)	sulfonilureas, insulina	Potenciación del efecto de disminuir glucosa, hipoglucemia
ácido acetilsalicílico	heparina	Mayor riesgo de hemorragia
diflusinal	indometacina	Menor eliminación renal de la indometacina; ha ocurrido hemorragia GI fatal
NSAID	alcohol	Mayor riesgo de ulceración GI
NSAID	litio	Puede elevar el nivel plasmático del litio
Indometacina oxifenbutazona fenilbutazona salicilatos	anticonvulsivos, metotrexato, anticoagulantes orales, hipoglucémicos orales	Mayor toxicidad hemorrágica, debido al desplazamiento de unión de proteínas o al efecto acumulativo de protrombina deprimida
salicilatos	agentes uricosúricos	Menor excreción renal de ácido úrico
indometacina	furosemida, diuréticos de tiacida	Menor excreción de sodio y acción antihipertensiva
indometacina	litio	Puede elevar las concentraciones plasmáticas de litio
probenecid	aciclovir, clofibrato, hipoglucémicos orales, metotrexato, NSAID, penicilinas, sulfonamidas	Menor excreción renal, aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos
sulfinpirazona	paracetamol	Mayor riesgo de hepatotoxicidad con el uso crónico de la sulfinpirazona
sulfinpirazona	anticoagulantes orales	Aumento de la acción anticoagulante por desplazamiento en la unión de proteínas, mayor hemorragia
sulfinpirazona	verapamilo	Mayor eliminación del verapamilo; menor efecto

Abreviatura: ACE, enzima convertidora de angiotensina.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿En qué difieren los analgésicos no opioides de los analgésicos opioides? _____

2. Defina *analgesia*. _____

3. Explique el término *inflamación*. _____

Relacione la descripción de la columna izquierda con el término adecuado de la columna derecha.

___ **4.** Dolor articular.

___ **5.** Dolor relacionado con lesión muscular.

___ **6.** Inflamación de las articulaciones.

___ **7.** Pequeña región de piel o membrana mucosa pigmentada por hemorragias localizadas.

___ **8.** Estado en que el dolor y la inflamación de las articulaciones se acompaña de elevación de la temperatura corporal.

___ **9.** Menstruación dolorosa.

___ **10.** Estado en que las dosis tóxicas de salicilatos producen náuseas, zumbido de oídos y delirio.

a. artralgia
b. artritis
c. dismenorrea
d. mialgia
e. petequia
f. fiebre reumática
g. salicilismo

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Cuáles son los tres principales efectos farmacológicos que producen los salicilatos? _____

2. ¿Cómo alivian el dolor los analgésicos no opioides? _____

3. ¿Por qué algunas personas experimentan náuseas y vómito después de tomar un ácido acetilsalicílico?

4. ¿Por qué los salicilatos potencian la acción de los anticoagulantes orales? _____

5. ¿Cuáles son los cambios fisiológicos que pueden ocurrir durante la toxicidad aguda con salicilatos? _____

6. ¿Por qué se recomienda paracetamol a los pacientes sensibles al ácido acetilsalicílico? _____

7. ¿Cómo interrumpen los antiinflamatorios el proceso de inflamación? _____

8. ¿Cuáles son los antiinflamatorios que no deben administrarse durante mucho tiempo (como dos meses)?

9. ¿Cuál es el desequilibrio metabólico que se relaciona con la producción de gota? _____

10. ¿Cómo alivia la colchicina la reacción inflamatoria aguda a la gota? _____

11. ¿En qué difieren el alopurinol y el probenecid en su mecanismo de acción contra la gota? _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Suponga que trabaja en la sala de urgencias de un hospital. Determine el medicamento probable y qué debe hacerse para el tratamiento de la sobredosis para cada uno de los siguientes pacientes que fueron traídos hoy por la noche a causa de sobredosis de no opioides.
   - **a.** El paciente A presenta acidosis respiratoria, valores bajos de pH urinario y sanguíneo, sudación copiosa, vasodilatación e hipotensión. _____
   - **b.** El paciente B presenta náuseas y vómito. Las enzimas hepáticas (AST, ALT, bilirrubina y trombina) están elevadas y en aumento. El daño hepático parece inminente. _____

2. Para cada uno de los siguientes pacientes adultos, ¿cuánto analgésico no opioide se requiere para producir el efecto deseado?
   - **a.** La paciente A desea tomar ácido acetilsalicílico para aliviar la fiebre, las molestias y los dolores de la gripe. _____
   - **b.** El paciente B desea tomar ácido acetilsalicílico como antiinflamatorio para la osteoartritis. _____
   - **c.** La paciente C desea tomar paracetamol para aliviar la dismenorrea. _____

d. El paciente D desea tomar paracetamol para inflamación por osteoartritis. _____

e. La paciente E desea tomar naproxeno para dolor menstrual. _____

f. El paciente F desea tomar naproxeno para la inflamación que acompaña a la artritis reumatoide.

3. La madre de 26 años de un niño llama por teléfono. Su hijo está tosiendo, tiene congestión nasal y fiebre. Desea saber cuánto ácido acetilsalicílico debe dar a su hijo, que pesa 9.9 kg. _____

4. Juan tiene 62 años y está tomando *Coumadin*, *Tenormin* y *Micronase*. Desea saber si puede tomar ácido acetilsalicílico para su dolor de cabeza. _____

5. En el consultorio donde usted trabaja recibe una llamada desesperada de una madre joven. Su hija de un año y medio de edad abrió el recipiente de tabletas masticables *Tylenol* para niños. Ignora cuántas tabletas ingirió la niña, pero cree que por lo menos había 20, y ya no hay ninguna. Piensa que su hija las ingirió hace una hora y media. ¿Qué debe hacer la madre? _____



Conexión en Internet

Las páginas de Internet que contienen información sobre artritis (osteoartritis, artritis reumatoide), control de dolor moderado y gota hacen referencia al uso de los NSAID. Este material está diseñado para los asociados y consumidores médicos y por ellos es fácil de acceder y comprender. Entre a la página www.google.com de Internet. En el cuadro de búsqueda escriba *Antiinflamatorios no esteroideos para control del dolor*. Entre los vínculos que le proporcionarán, se encuentra www.ehendrick.org, que mantiene Access Med. *Access Med* es una fuente médica de búsqueda en línea acerca de más de 55 000 enfermedades, trastornos y procedimientos, que también contiene imágenes detalladas e información fácil de leer y comprender, con vínculos a información sobre fármacos y enfermedades, como control del dolor crónico. La toxicidad por NSAID a largo plazo se describe en www.ehendrick.org/healthy/00059590.

El Centro de Investigación de Estados Unidos sobre Control del Dolor (*Pain Management Research Center of America*) se dedica a ayudar a encontrar soluciones para los millones (86 millones sólo en Estados Unidos) que sufren dolor crónico. El Centro tiene un sitio en Internet en www.pain-research.org/cox2.html que proporciona información objetiva y equilibrada sobre osteoartritis y la diversidad de opciones para el tratamiento del dolor crónico.

La FDA y los National Institutes of Health proporcionan información actualizada mediante vínculos médicos y de consumidores, como www.healthfinder.gov. En este sitio se describe la osteoartritis, el tipo más común de artritis, sobre todo en personas de edad avanzada. Se consideran los síntomas de osteoartritis (dolor, inflamación y pérdida de movimiento) y sus tratamientos. También ofrece una hoja de información sobre la gota, en que se revisa cómo se desarrolla esta enfermedad y qué medicamentos se usan para tratarla. El sitio del gobierno también ofrece información a los consumidores sobre medicamentos específicos, como los inhibidores de la COX-2.

Lecturas adicionales

Cohen, M. R. 1997. Medication errors: Pediatric acetaminophen a matter of concentration. *Nursing* 27 (9):22.

Conaway, D. C. 1995. Using NSAIDs safely in the elderly. *Hospital Medicine* 31 (5):23.

Hinton, R. 2002. Osteoarthritis: Diagnosis and therapeutic considerations. *American Family Physician* 65 (5):841. (access online at www.aafp.org)

Jones, A. K. 1997. Primary care management of acute low back pain. *Nurse Practitioner: American Journal of Primary Health Care* 22 (7):50.

Levin, A. A. 1996. New NSAIDs warnings. *Health Facts* 21 (201):2.

Paris, P. M. 1996. Treating the patient in pain. *Emergency Medicine* 28 (9):66.

Rainsford, K. D. 1999. Profile and mechanisms of gastrointestinal and other side effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). *American Journal of Medicine* 107 (6A):27S.

Wolfe, M. M. 1996. NSAIDs and the gastrointestinal mucosa. *Hospital Practice* 31 (12):37.

parte

4

Farmacología del corazón

Capítulo 21

Fisiología y patología cardiacas

Funcionamiento cardiaco
Principales enfermedades del corazón

Capítulo 22

Glucósidos cardiacos y tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva

Glucósidos cardiacos
Terapia diurética para insuficiencia cardiaca congestiva

Capítulo 23

Antiarrítmicos

Tipos de arritmias
Antiarrítmicos clase 1
Antiarrítmicos clase 2
Antiarrítmicos clase 3
Antiarrítmicos clase 4
Otros antiarrítmicos
Consideraciones especiales

Capítulo 24

Antianginosos

Nitritos y nitratos
Bloqueadores beta adrenérgicos
Antagonistas del calcio
Indicaciones clínicas para antianginosos

capítulo

21 Fisiología y patología cardiacas

Enfoque del capítulo

En este capítulo se describen los conceptos fisiológicos básicos del funcionamiento cardiaco normal y las enfermedades que suelen afectar al corazón. También se explica cómo tales estados patológicos afectan el funcionamiento cardiaco.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo, será capaz de:

- describir el funcionamiento cardiaco normal en relación con la contractilidad, el flujo sanguíneo y el control neuronal
- explicar las consecuencias de la insuficiencia cardiaca congestiva en el sistema cardiovascular
- describir el desarrollo y progreso de la enfermedad de arterias coronarias

Términos clave

angina de pecho: dolor torácico ocasionado por insuficiente flujo de sangre al corazón.

arteriosclerosis: endurecimiento o fibrosis de las arterias.

aterosclerosis: acumulación de depósitos de grasa en las paredes de las arterias.

AV: auriculoventricular.

CAD: enfermedad de las arterias coronarias (*coronary artery disease*).

CHF: insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*).

electrocardiograma (ECG): registro de la actividad eléctrica del corazón.

infarto del miocardio: ataque al corazón.

miocardio: músculo cardiaco.

SA: sinoauricular.

sistema de conducción: tejido cardiaco especializado que regula la actividad del corazón.



INTRODUCCIÓN

El corazón es un músculo cuya función principal es generar la fuerza que desplaza la sangre a través del sistema circulatorio. En ocasiones, el funcionamiento eficiente cardiaco se deteriora y se produce una situación de peligro de muerte. Por fortuna, existen varias clases de medicamentos que tienen utilidad terapéutica para aliviar muchas enfermedades cardiacas.

FUNCIONAMIENTO CARDIACO

Para comprender la actividad de las diferentes clases de medicamentos que influyen en el corazón, conviene dividirla en tres partes funcionales: el músculo cardiaco, el sistema de conducción y el suministro nervioso.

Músculo cardiaco

La capacidad de bombear del corazón se debe a la conformación del músculo cardiaco (**miocardio**) en un sistema de cuatro cavidades. La contracción de éstas aumenta la presión en los ventrículos y fuerza sangre a través de un sistema de válvulas hacia la circulación general, como se ilustra en la figura 21:1.

El suministro de sangre al miocardio pasa por las arterias coronarias que se ramifican de la aorta, inmediatamente después de que la aorta sale del corazón. En condiciones normales, el flujo de sangre en las arterias coronarias depende de la fuerza de las contracciones del miocardio. Cualquier interferencia del funcionamiento normal del miocardio o el flujo normal de sangre al miocardio disminuye la capacidad de contracción del corazón.

Sistema de conducción

El **sistema de conducción** del corazón está compuesto de un tipo especializado de tejido muscular que se localiza en regiones específicas del

FIGURA 21:1 Flujo sanguíneo a través de las cavidades y válvulas cardiacas

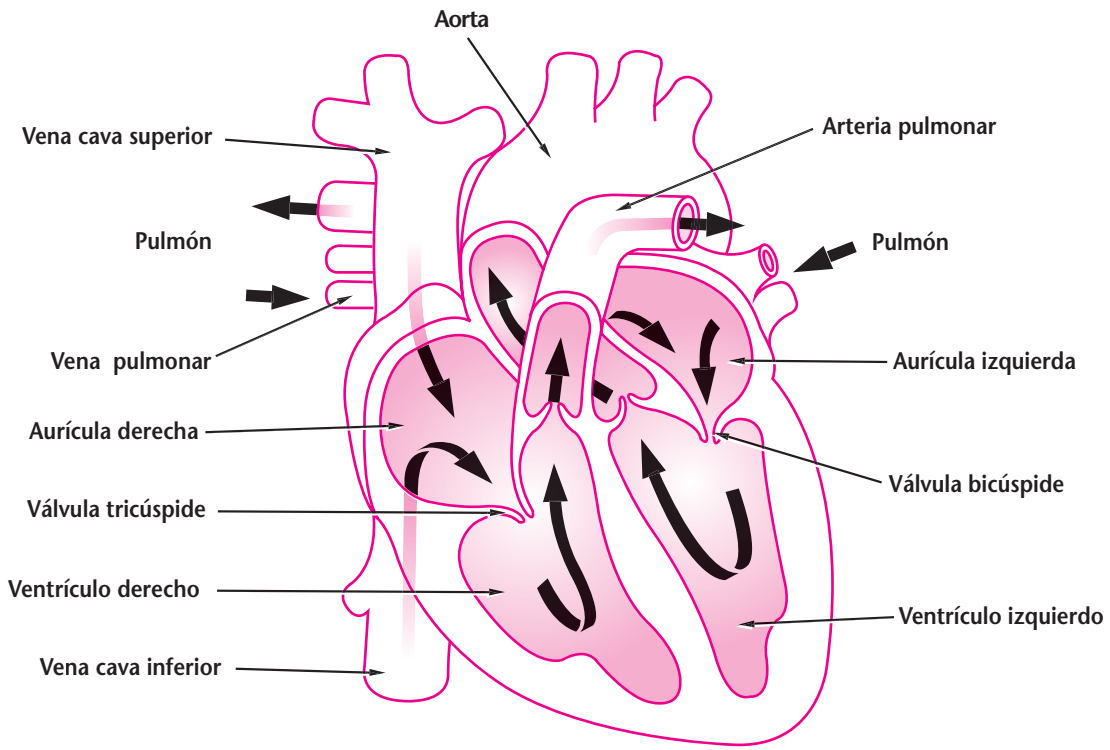
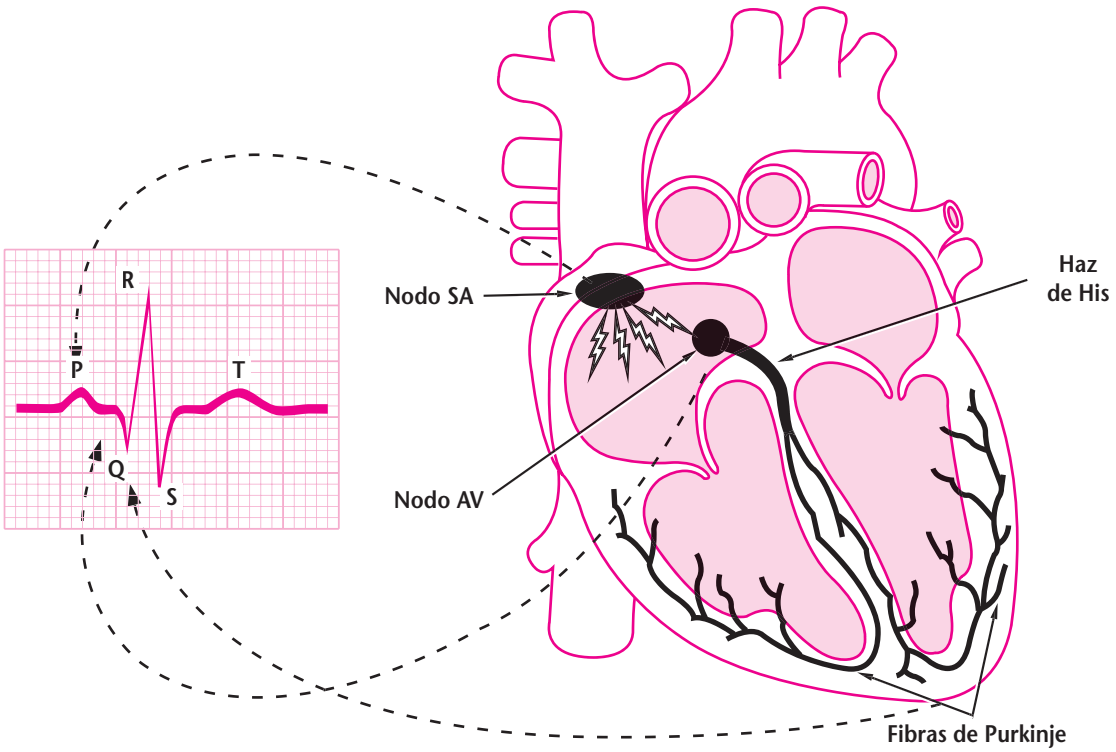


FIGURA 21:2 Relación entre sistema de conducción cardiaca y electrocardiograma



corazón. En la figura 21:2 se ilustra este sistema. El tejido de conducción tiene una característica única que se conoce como *autorritmicidad*, la cual permite que el corazón inicie su propia estimulación eléctrica. En condiciones normales, en el nódulo sinoauricular (**SA**) se genera un impulso eléctrico, que continúa a través del nódulo auriculoventricular (**AV**) al haz común de His, mediante bloqueo de la rama derecha y la izquierda del haz, y de las fibras de Purkinje. Este movimiento da por resultado que se contraigan las aurículas, seguido de una contracción de los ventrículos. Por consiguiente, el sistema de conducción es el que coordina las contracciones de las cavidades cardiacas.

El registro de la actividad eléctrica del sistema de conducción produce la forma de onda característica que se conoce como **electrocardiograma (ECG)**. El patrón del ECG refleja la despolarización (iones de sodio que ingresan a la célula) y repolarización (iones de potasio que salen de la célula) del tejido cardiaco. La despolarización de las aurículas genera la onda P del ECG. El intervalo PR es el tiempo requerido para que pase un impulso eléctrico del nódulo SA por el nódulo AV. La despolarización de los ventrículos produce la onda QRS (nódulo AV a través de las fibras de Purkinje). La repolarización de los ventrículos produce el segmento ST y la onda T. En la figura 21:2 se muestra un ECG normal.

Suministro de nervios

El corazón recibe su suministro de nervios de las dos divisiones del sistema nervioso autónomo. Debido a que el corazón tiene la capacidad de iniciar su propio latido, la función del sistema nervioso autónomo consiste en regular la frecuencia y la fuerza de la contracción cardiaca. Los nervios simpáticos liberan norepinefrina en las terminaciones nerviosas, lo cual aumenta la frecuencia cardiaca (acción cronotrópica positiva) y la fuerza de la contracción (acción inotrópica positiva). Los nervios parasimpáticos liberan acetilcolina en las terminaciones nerviosas, lo que reduce la frecuencia cardiaca (acción cronotrópica negativa) y la fuerza de la contracción (acción inotrópica negativa). Cada división se opone a la otra, y según el nivel de actividad corporal, una división ajusta su actividad para que se mantengan las condiciones homeostáticas.

Principales enfermedades del corazón

Las dos enfermedades más comunes que afectan al corazón son la insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*, **CHF**) y la enfermedad de las arterias coronarias (*coronary artery disease*, **CAD**).

Insuficiencia cardiaca congestiva

En esta enfermedad, la capacidad contráctil del corazón de bombear sangre disminuye, de modo que el bombeo de salida de sangre del corazón es menor que la sangre que recibe. Al acumularse sangre en las cavidades, el corazón se agranda (dilata). Por consiguiente, hay menos sangre circulando en los vasos sanguíneos para abastecer a los órganos del cuerpo. Los riñones, que son particularmente sensibles a la disminución del flujo sanguíneo, responden reteniendo más agua y electrólitos, lo cual ocasiona retención de líquidos y edema general.

Cuando se deteriora el lado izquierdo del corazón se acumula líquido en los pulmones (edema pulmonar) e interfiere con el intercambio de gas, dando lugar a falta de aliento. Cuando el que falla es el lado derecho, el líquido se acumula en los órganos abdominales (ascitis) y en las extremidades inferiores. La insuficiencia de un lado por lo general es seguida de insuficiencia del otro lado, dando por resultado insuficiencia cardiaca total. La insuficiencia congestiva se trata con glucósidos cardiacos, diuréticos y diversos vasodilatadores.

Enfermedad de las arterias coronarias

Éste es un término general para varios tipos de cardiopatías. El flujo insuficiente de sangre a través de las arterias coronarias hacia el corazón es un factor común de todas estas enfermedades.

Arteriosclerosis

La **arteriosclerosis** es una enfermedad del proceso de envejecimiento en que las arterias se endurecen (fibrosis) y se angostan, cambios que reducen el flujo sanguíneo. Un tipo de arteriosclerosis, en que se acumulan depósitos de grasa (placas) en las paredes arteriales, recibe el nombre de **aterosclerosis**. Las arterias coronarias son en particular susceptibles para ambos trastornos, y como se mencionó, cualquier disminución anormal del flujo sanguíneo reduce el funcionamiento cardiaco.

Angina de pecho

Angina de pecho denota el estado clínico que se caracteriza por dolor torácico a causa del insuficiente flujo sanguíneo en las coronarias. Al parecer, la arteriosclerosis, la aterosclerosis y los espasmos de las arterias coronarias ocasionan la angina de pecho. Los ataques de angina, que por lo general son resultado de agotamiento físico o tensión psicológica, se alivian con reposo y una clase de medicamentos que se conocen como vasodilatadores o antianginosos.

Infarto del miocardio

El ataque cardiaco (**infarto del miocardio** [*myocardial infarction*, **MI**]) es la principal causa de muerte en los países industrializados. Cuando un área del miocardio se priva de su suministro de sangre (isquemia), las células musculares mueren (necrosis), lo cual da por resultado una región de células muertas que se conoce como infarto. El bloqueo completo, o trombosis, de una de las coronarias, suele ser la causa de un infarto del miocardio.

Los infartos grandes por lo general producen muerte repentina, en tanto que los menores pasan por un proceso de curación en que las células musculares muertas son reemplazadas por tejido conectivo (cicatrizal). En consecuencia, después de un ataque se reduce de manera permanente la cantidad de tejido contráctil. Por lo común, las complicaciones secundarias conllevan la presencia de CHF o alteración del sistema de conducción (arritmias cardiacas). El tratamiento del infarto del miocardio tiene por objeto permitir que el corazón repose y pase por su proceso de curación normal, mientras se tratan las complicaciones.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Cuál es la diferencia entre angina de pecho e infarto del miocardio?

2. ¿A qué se refieren las siguientes siglas: AV, CAD, CHF, ECG, SA?

3. Diga cuál es la diferencia entre arteriosclerosis y aterosclerosis.

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Describa la vía del flujo sanguíneo a través de las cavidades cardiacas. ¿Cuál ventrículo fuerza la sangre hacia la circulación general (aorta)?

2. ¿Cómo se suministra sangre al miocardio?

3. ¿Qué hace que el sistema de conducción cardiaco sea único? ¿Dónde se localiza este sistema?

4. Describa la vía del impulso eléctrico que se genera en el nódulo SA.

5. Mencione las partes características de un ECG normal. ¿Qué información proporciona el ECG acerca del funcionamiento cardiaco?

6. ¿Qué indicaría un intervalo PR alargado? ¿Qué sugiere un complejo QRS ensanchado?

7. ¿Cómo afectan las divisiones del sistema nervioso autónomo el funcionamiento cardiaco?

8. ¿Cómo afecta la insuficiencia cardiaca congestiva el funcionamiento cardiaco?

9. ¿Cómo contribuye la enfermedad de las arterias coronarias al infarto del miocardio?

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para describir las siguientes situaciones, o responder las preguntas en los espacios proporcionados.

1. Una paciente es llevada a la sala de urgencias en estado de colapso. Tiene falta de aliento, presión arterial baja y emite un gorjeo con cada respiración.

2. Durante una consulta programada, la Sra. Pérez explica que, después de subir las escaleras, debe sentarse y descansar por algunos momentos. Un día de la semana pasada no encontró lugar donde sentarse y sintió algo de dolor y malestar torácicos.

3. Un varón de edad avanzada se queja de debilidad y fatiga extremas. Usted observa que el paciente tiene los tobillos inflamados y que no puede ponerse los zapatos.

4. El pulso del Sr. Suárez es irregular, y un ECG subsiguiente revela que sus ondas QRS tienen apariencia anormal y que la onda T está invertida. ¿Qué parte del corazón se piensa que está afectada?

5. El equipo de rescate trae a un paciente que se queja de un dolor agudo que se irradia a su brazo izquierdo. Se encuentra extremadamente fatigado, le falta el aliento y su frecuencia cardiaca es muy rápida. El ECG registra una arritmia cardiaca grave.



Conexión en Internet

Entre a la página de **MedicineNet** (http://www.medicinenet.com) y busque *Heart Attack* ("Ataque cardiaco") bajo la letra *H*, y *Pericarditis* bajo la *P*, en el encabezado principal, *Disease and Treatment* ("Enfermedad y tratamiento"). Ambos artículos proporcionan información fundamental extremadamente útil sobre las causas, síntomas y opciones terapéuticas de estos trastornos cardiacos comunes.

Lecturas adicionales

Caplan, M., and Ranieri, C. 1989. What's his ECG telling you? *RN* Feb:42.

Carelock, J., and Clark, A. 2001. Heart failure: Pathophysiologic mechanisms. *American Journal of Nursing* 101 (12): 26.

Echocardiography: A practical primer. 1996. *Emergency Medicine* 289 (11):83.

Miracle, V., and Sims, J. M. 1996. Normal sinus rhythm. *Nursing* 26 (5):50.

Owen, A. 1995. Tracking the rise and fall of cardiac enzymes. *Nursing* 25 (4):34.

capítulo

22

Glucósidos cardiacos y tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva

Enfoque del capítulo

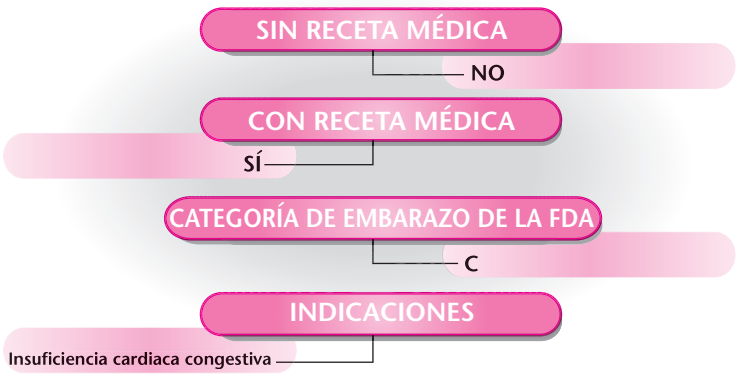
En este capítulo se describe la farmacología de los glucósidos cardiacos que se utilizan para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure,* CHF). Se explica cómo los glucósidos aumentan la fuerza de las contracciones cardiacas para aliviar los síntomas de la insuficiencia cardiaca y se describe también la función que tienen los diuréticos y los vasodilatadores en el tratamiento de la CHF.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo, será capaz de:

- describir los síntomas de la CHF
- nombrar dos glucósidos cardiacos y explicar sus mecanismos de acción
- diferenciar la digitalización del mantenimiento respecto de la administración de medicamentos
- explicar los efectos del potasio y el calcio en las acciones de los glucósidos
- describir cinco efectos adversos que causan los glucósidos
- explicar la función de los diuréticos y los vasodilatadores en el tratamiento de la CHF

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

adenosintrifosfatasa (ATP): enzima que imparte energía a la bomba de sodio/potasio y que es inhibida por glucósidos.

digitalización: método de dosificación con glucósidos cardiacos que produce rápidamente niveles efectivos del medicamento.

dosis de mantenimiento: dosis diaria de glucósido que mantiene niveles eficientes de medicamento en la sangre.

glucósido cardiaco: medicamento que se obtiene de las plantas del género *Digitalis*.

hipercalcemia: nivel elevado de calcio en suero.

hiperpotasemia: nivel elevado de potasio en suero.

hipopotasemia: nivel bajo de potasio en suero.

insuficiencia cardiaca congestiva (CHF): estado en que el corazón no puede bombear suficiente sangre a los tejidos del cuerpo.

latido ectópico: latido cardiaco adicional.



INTRODUCCIÓN

La **insuficiencia cardiaca congestiva** (*congestive heart failure,* CHF) se presenta cuando el corazón no puede bombear suficiente sangre a los tejidos del cuerpo, y la acumulación de sangre en el corazón, los pulmones y las venas de las extremidades inferiores recibe el nombre de congestión. Con la congestión se pueden formar coágulos de sangre en las venas (trombosis venosa), edema pulmonar que interfiere con la respiración, y arritmias cardiacas, que pueden dar por resultado muerte repentina.

En caso de CHF, el cuerpo intenta revertir los efectos de la insuficiencia, estimulando reflejos compensatorios en los que interviene el sistema nervioso simpático. Los reflejos simpáticos liberan norepinefrina y epinefrina, que causan vasoconstricción y aumentan la frecuencia cardiaca y la fuerza de las contracciones. Estos efectos son un intento por incrementar el flujo sanguíneo y aliviar la congestión. Por su parte, los riñones responden reteniendo sodio y agua, lo cual aumenta el volumen de sangre y la presión arterial. Por desgracia, estas respuestas compensatorias no suelen revertir la insuficiencia crónica, y con el tiempo debilitan aún más al corazón. Por lo general, las personas con CHF presentan los siguientes síntomas: cansancio, falta de aliento, frecuencia cardiaca rápida y edema periférico.

La farmacoterapia conlleva el uso de **glucósidos cardiacos**, que aumentan la fuerza de las contracciones del miocardio; diuréticos, que eliminan el exceso de sodio y de agua, y vasodilatadores, que aumentan indirectamente la cantidad de sangre bombeada por el corazón (gasto cardiaco).

GLUCÓSIDOS CARDIACOS

Los glucósidos cardiacos son un grupo de compuestos que se obtienen de las hojas de las plantas *Digitalis purpurea* y *Digitalis lanata*. Estos compuestos, que reciben el nombre de glucósidos, son similares en propiedades químicas y farmacológicas, si bien los glucósidos individuales difieren principalmente en sus velocidades de absorción y duraciones de acción.

Efectos farmacológicos

El efecto farmacológico único y principal de los glucósidos es aumentar la fuerza de las contracciones miocárdicas en la insuficiencia cardiaca congestiva, sin incrementar el consumo de oxígeno. La eficiencia del corazón mejora, con lo cual se restaura la circulación sanguínea normal. El funcionamiento renal se incrementa, debido al aumento del flujo sanguíneo y la velocidad de filtración glomerular. Este aumento permite eliminar el exceso de líquido y de electrólitos que se relacionan con el edema. Los glucósidos producen alivio notable de los síntomas y de las alteraciones hemodinámicas causadas por la CHF.

Los glucósidos también disminuyen la frecuencia cardiaca y la conducción auriculoventricular, efectos que son causados por estimulación del nervio vago. Además, los glucósidos ejercen una acción depresora en el nódulo AV y producen diversos cambios característicos que pueden observarse en el electrocardiograma (ECG). En dosis terapéuticas, hay depresión del segmento ST y cambios en la onda T. Asimismo, el intervalo PR se alarga, lo cual es reflejo de menor conducción a través del nódulo AV. En dosis mayores, la disminución de la conducción a través del nódulo AV ocasiona varios grados de bloqueo cardiaco.

Consideraciones especiales

Antes de administrar glucósidos, se toma el pulso del paciente para garantizar que la frecuencia cardiaca se encuentre entre 60 y 100 latidos por minuto. Si está por debajo de 60 o arriba de 100, antes de administrar el medicamento debe consultarse al médico encargado. A su vez, el ritmo cardiaco debe ser normal.

Mecanismo de acción

Los glucósidos cardiacos incrementan la fuerza de las contracciones miocárdicas, ya que aceleran la entrada de iones de calcio en las células del músculo cardiaco. Primero, los glucósidos inhiben a la enzima **adenosintrifosfatasa (ATP)**, la cual imparte energía a la bomba de sodio/potasio. En condiciones normales, esta bomba elimina el sodio del interior de la célula (posterior a la despolarización) e introduce potasio en ella (después de la repolarización). La inhibición de la enzima ATP ocasiona que se acumulen iones de sodio en las células del músculo cardiaco. En segundo lugar, se cree que el aumento

de iones de sodio en el músculo cardiaco estimula un mecanismo de intercambio, con el cual las células se deshacen del exceso de iones de sodio, al intercambiarlos por iones de calcio. Por consiguiente, los niveles de calcio se incrementan al interior del músculo cardiaco, y esto aumenta la formación de actinomicina, con lo cual se produce mayor contracción del miocardio.

Después del tratamiento con glucósidos, el corazón congestionado se contrae con más fuerza en menor tiempo. Este cambio aumenta la cantidad que bombea el corazón hacia su exterior y mejora la circulación sanguínea, lo cual alivia la insuficiencia cardiaca congestiva.

Farmacocinética

En caso de CHF aguda, normalmente la administración de glucósidos sigue una secuencia que recibe el nombre de digitalización y mantenimiento. Durante la **digitalización**, se administran glucósidos (por vía oral o IV) en dosis e intervalos que producen rápidamente un nivel eficaz de sangre. Las **dosis de mantenimiento** subsiguientes son menores, y se ajustan para conservar un nivel terapéutico de glucósido en la sangre.

La digoxina y digitoxina son dos de los medicamentos de mayor uso. Ambos se administran por vía oral o IV, según la urgencia de la situación. En ocasiones, el alimento demora la absorción de los glucósidos, pero por lo general no interfiere con el grado de absorción. La digoxina no se une de manera importante a las proteínas plasmáticas y se excreta principalmente por la vía urinaria sin metabolizar. Su vida media suele ser de 1.5 a 2.0 días, pero puede ser de más tiempo en pacientes más ancianos.

La digitoxina es más liposoluble que la digoxina y requiere ser metabolizada por el hígado. Los metabolitos de la digitoxina se eliminan en el conducto urinario y el gastrointestinal (GI). Su vida media normal es de cinco a siete días.

Los glucósidos cardiacos tienen un índice terapéutico bajo. Cuando los niveles en suero aumentan por encima del rango terapéutico, a menudo se suscitan efectos adversos y tóxicos. Los glucósidos se metabolizan y excretan lentamente. Por estos motivos, es necesario vigilar los niveles del medicamento en suero para medir la cantidad de medicamento en el paciente y, de ser necesario, ajustar la dosis. En el cuadro 22:1 se mencionan los principales glucósidos.

Niveles de electrólitos en suero y acción de los glucósidos

Los glucósidos son afectados por cambios de los electrólitos en suero, sobre todo el potasio y el calcio. La **hipopotasemia** (nivel sérico bajo de potasio) sensibiliza el corazón a los efectos tóxicos de los glucósidos. La reducción del potasio sérico puede aumentar la incidencia de arritmias, lo cual ocasiona fibrilación ventricular y muerte repentina. En estas crisis es necesario administrar sales de potasio para restaurar los niveles normales de electrólitos. Por lo contrario, la **hiperpotasemia** (niveles elevados de calcio en suero) incrementa la acción de los glucósidos. La **hipercalcemia** (calcio sérico elevado) promueve la acción de los glucósidos y también puede dar lugar a arritmias.

Muchos pacientes con CHF también reciben tratamiento con diuréticos para disminuir el edema relacionado con estas enfermedades. Es importante que en sus dietas reciban cantidades adecuadas de potasio para contraequilibrar la eliminación de éste causada por los diuréticos. Los jugos de frutas, plátanos y vegetales son buenas fuentes de potasio en la dieta, además de las fórmulas comerciales de complementos de potasio que se expenden, como *K-Lyte* o *Slow-K*.

Efectos adversos y tóxicos

Los principales efectos adversos de los glucósidos son resultado de sobredosis. Los síntomas leves incluyen náuseas, vómito, cefalea, alteraciones visuales y exantemas. Por lo general, reducir la dosis es suficiente para aliviar estos síntomas. Los efectos tóxicos graves implican arritmias cardiacas, así como la aparición de latidos cardiacos adicionales (**latidos ectópicos**). Las contracciones ventriculares prematuras (*premature ventricular contractions*, PVC) son muy comunes. El aumento de estas contracciones puede ocasionar taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y paro cardiaco. El tratamiento requiere interrumpir el glucósido y administrar potasio y antiarrítmicos para restaurar el ritmo cardiaco normal.

CUADRO 22:1 Glucósidos cardiacos de uso común

MEDICAMENTO	VÍA	DOSIS ORAL DE MANTENIMIENTO	EFECTO PICO (HORAS)
digitoxina	PO, IV	0.05 a 0.2 mg	8 a 12
digoxina	PO, IV	0.125 a 0.5 mg	6

Para los casos notables de intoxicación por glucósidos cardiacos existe un antídoto para reducir la gravedad de la toxicidad. El fab inmunitario de digoxina es una fórmula de anticuerpos contra la digoxina que se administra por vía parenteral. Los anticuerpos se unen al glucósido y evitan que produzca sus efectos farmacológicos. Por lo general, los síntomas y la gravedad de la toxicidad disminuyen al cabo de 30 a 60 minutos. El complejo medicamentoso de anticuerpo y glucósido se elimina en la orina. La indicación principal para el fab inmunitario de digoxina es como tratamiento para intoxicación de peligro de muerte con glucósidos.

Indicaciones clínicas

El principal uso de los glucósidos cardiacos es en el tratamiento de CHF, para aumentar la fuerza de las contracciones. Estos medicamentos también se usan en algunos casos de fibrilación auricular y taquicardia auricular. El efecto de los glucósidos al disminuir la velocidad de conducción a través del nódulo AV es hacer que lleguen menos impulsos eléctricos a los ventrículos. En consecuencia, la frecuencia ventricular disminuye para alcanzar un ritmo normal.

Interacciones farmacológicas

Los antiácidos, laxantes, kaolinpectina y colestiramina reducen la absorción de glucósidos del conducto GI. El antiarrítmico quinidina aumenta los niveles plasmáticos de los glucósidos. Por lo general, es necesario reducir la dosis de glucósidos cuando estos dos fármacos se usan juntos. Los bloqueadores de los canales de calcio, verapamil y diltiazem, y cualesquiera de los bloqueadores beta, reducen la frecuencia cardiaca y la fuerza de contracción, además de que deprimen el funcionamiento del corazón y precipitan la insuficiencia cardiaca congestiva, lo cual puede contrarrestar la eficacia de los glucósidos. Los diuréticos (tiacidas y ácidos orgánicos) y los glucósidos cardiacos causan pérdida de potasio. Cuando estos medicamentos se usan juntos, pueden ocasionar hipopotasemia y mayor toxicidad por glucósidos.

Terapia diurética para insuficiencia cardiaca congestiva

En el capítulo 25 se describe la farmacología de los diuréticos. El principal efecto que producen es eliminar el exceso de sodio y agua a través de las vías urinarias. La retención de sodio y agua es la causa más importante de volumen sanguíneo excesivo y edema, que contribuyen a la congestión y a las alteraciones circulatorias de la CHF. Para el tratamiento de la CHF se usan diuréticos solos, o en combinación con glucósidos cardiacos, con objeto de disminuir rápidamente el exceso de volumen de sangre y la congestión, lo cual permite que el corazón funcione de manera más eficaz. A menudo se usan los diuréticos de tiacida, que ofrecen un efecto leve a moderado. Los ácidos orgánicos, como la furosemida, se indican cuando se requiere un efecto diurético más potente. En la CHF aguda, los ácidos orgánicos se administran por vía parenteral para obtener alivio rápido del edema y la congestión pulmonar.

Terapia vasodilatadora para la CHF

El principal efecto de los vasodilatadores es relajar o dilatar los vasos sanguíneos (tanto las arterias como las venas). La vasodilatación aminora la resistencia periférica y la presión arterial, que son cambios que



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Durante la administración de los glucósidos cardiacos, vigilar los signos vitales, sobre todo durante la digitalización y administración parenteral. Prestar particular atención a la frecuencia cardiaca.

Vigilar el ECG para determinar si hay arritmias cardiacas y signos de toxicidad por *Digitalis*, como segmento ST excesivo y depresión de la onda T o bloqueo cardiaco.

Antes de administrar un glucósido cardiaco tomar siempre el pulso. Si la frecuencia está por debajo de los 60 latidos por minuto se debe notificar al médico.

Instruir al paciente acerca de la importancia del consumo adecuado de potasio y que los jugos de fruta, plátanos y vegetales son fuentes adecuadas de este elemento.

Explicar al paciente que los medicamentos comunes que se expenden sin receta médica, como los antiácidos y laxantes, pueden reducir la absorción del medicamento.

Explicar al paciente los efectos secundarios comunes, como náuseas, cefalea, mareo y alteraciones visuales.

Indicar al paciente que informe vómito excesivo, alteraciones visuales (efecto de halo en torno a las luces), pulso irregular o palpitaciones cardiacas.

reducen el trabajo cardiaco y el consumo de oxígeno, ya que permite que el corazón bombee más sangre (aumento del gasto cardiaco), con menos esfuerzo. Los medicamentos que principalmente dilatan las arterias o arteriolas tienen mayor efecto para disminuir la presión arterial. Este efecto se conoce como "disminución de la poscarga" del corazón; es decir, el corazón no tiene que esforzarse para bombear sangre, una vez que se reduce la presión arterial. Los medicamentos que dilatan venas (venodilatadores) disminuyen sobre todo el retorno venoso de sangre hacia el corazón, lo cual se conoce como "disminución de la precarga", que también aminora el esfuerzo cardiaco. Se expenden unos cuantos medicamentos que dilatan las arterias y las venas y que producen una vasodilatación "equilibrada" que reduce tanto la precarga como la poscarga.

Se ha demostrado que la terapia vasodilatadora para la CHF es muy útil, sobre todo con la clase de medicamentos que reciben el nombre de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (capítulo 26). Estos medicamentos se han convertido en los agentes preferidos para el tratamiento de la CHF. Hay menos riesgo de toxicidad con la vasodilatación que con los glucósidos cardiacos. Los vasodilatadores se usan solos y en combinación con diuréticos y glucósidos cardiacos. En el cuadro 22:2 se resumen las acciones terapéuticas de algunos vasodilatadores, y en los capítulos 24 y 26 se presenta una farmacología más detallada de estos medicamentos.

CUADRO 22:2 Vasodilatadores que se usan en la insuficiencia cardiaca congestiva

VASODILATADOR	EFECTO PRINCIPAL	EFECTO EN EL CORAZÓN
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina captopril enalapril lisinopril	Disminuye la formación de angiotensina (vasoconstrictor potente que se forma en la sangre) y dilata los vasos arteriolares y venosos	Aumento del gasto cardiaco
hidralacina	Dilata más vasos arteriolares que venosos	Aumento del gasto cardiaco
nitroglicerina	Dilata más vasos venosos que arteriolares	Disminución del retorno venoso y esfuerzo del corazón
prazosina	Dilata vasos arteriolares y venosos	Aumento del gasto cardiaco
nitroprúsido de sodio	Dilata vasos arteriolares y venosos	Aumento del gasto cardiaco

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Defina *CHF*. _____

2. ¿Qué son los latidos ectópicos? _____

3. Diga cuál es la diferencia entre hiperpotasemia e hipopotasemia. _____

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Cuál es la acción principal de los glucósidos cardiacos en el miocardio? _____

2. Explique el efecto de la *Digitalis* en la frecuencia cardiaca. _____

3. Explique la importancia clínica de la digitalización y en qué se diferencia ésta del mantenimiento.

4. ¿Cuáles son los efectos adversos más graves de la *Digitalis*? Describa los factores que incrementan la presencia de dichos efectos. _____

5. ¿Qué precauciones deben observarse antes de la administración de glucósidos cardiacos? _____

6. ¿En qué difieren los glucósidos cardiacos entre sí? _____

7. ¿Qué cambios pueden observarse en el ECG en dosis terapéuticas? ¿En dosis tóxicas? _____

8. ¿Qué papel desempeñan los diuréticos en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva?

9. Explique por qué los vasodilatadores son útiles en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva.

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para describir las siguientes situaciones, o responder las preguntas en los espacios proporcionados.

1. La Sra. Núñez tiene 65 años de edad. Se presenta en la clínica donde usted trabaja, con quejas de cada vez más falta de aliento y pies inflamados. Sus antecedentes médicos incluyen diagnósticos de hipertensión y grado moderado de insuficiencia renal. Las pruebas correspondientes de laboratorio muestran una ligera disminución del nivel de potasio de 3.2 M/L (cifra normal: 3.5 a 5 M/L) y aumento de la creatinina sérica de 2.1 mg/dl (cifra normal: 0.8 a 1.5 mg/dl). El diagnóstico del médico es insuficiencia cardiaca congestiva, y el tratamiento que receta incluye duplicar la dosis de hidroclorotiacida de 25 a 50 mg diarios y tomar 0.25 mg de digoxina, dos veces al día, durante dos días, y después 0.25 mg diariamente.

a. ¿Cuál es la alteración electrolítica más probable en esta paciente?

_____

_____

b. ¿Cuáles son los términos que se utilizan para describir la administración del diurético dos veces al día, durante dos días, y posteriormente una vez al día?

_____

_____

c. ¿Qué sugiere el aumento de creatinina sérica acerca del funcionamiento renal de la paciente?

_____

_____

2. Describa las medidas que deben seguirse en caso de intoxicación grave con glucósidos cardiacos. _____

_____

_____

3. Explique la razón del uso de la digoxina en el tratamiento de fibrilación auricular. _____

_____

_____



Conexión en Internet

Entre a la página de **MedicineNet** (http://www.medicinenet.com) y haga clic en el encabezado *Disease and Treatment* ("Enfermedad y tratamiento"). Haga clic en la letra *C* y encuentre *Congestive Heart Failure* ("Insuficiencia cardiaca congestiva"). Este sitio de Internet proporciona información básica sobre las causas, los síntomas y el tratamiento de la CHF, así como artículos adicionales relacionados con esta enfermedad.

Lecturas adicionales

Blumenfeld, J. D., and Laragh, J. H. 1997. Diagnosis and management of heart failure. *Hospital Medicine* 33 (3):36.

Fowler, J. P. 1995. When CHF turns deadly. *Nursing* 25 (2):54.

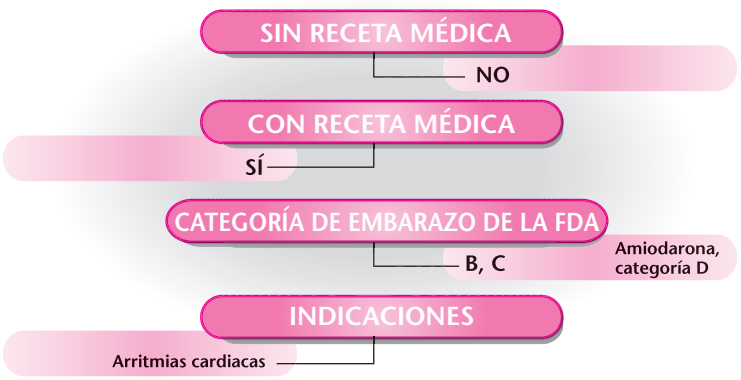
Weeks, S. M. 1996. Caring for patients with heart failure. *Nursing* 26 (3):52.

capítulo

23

Antiarrítmicos

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

antiarrítmico: medicamento que se usa para restaurar el ritmo cardiaco normal.

arritmia: trastorno de la conducción cardiaca.

arritmia supraventricular: arritmia que se origina en el área nodal auricular o auriculoventricular.

cinconismo: toxicidad con quinidina, que se caracteriza por zumbido en los oídos (tinnitus), mareo y cefalea.

contracción auricular prematura: tipo de contracción, ocasionada generalmente por un foco ectópico.

contracción ventricular prematura: tipo de contracción ocasionada generalmente por un foco ectópico.

fibrilación ventricular: la arritmia más grave; puede producir paro cardiaco y la muerte.

foco ectópico: área del corazón en la que se originan impulsos anormales.

hiperglucemia: nivel elevado de glucosa en sangre.

nistagmo: movimiento involuntario de los ojos.



Enfoque del capítulo

En este capítulo se describen las arritmias cardiacas y los medicamentos que se usan para el tratamiento de estos trastornos de la conducción cardiaca. Se refieren las cuatro principales clases de antiarrítmicos, así como los efectos adversos que producen estos medicamentos.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo, será capaz de:

- describir las cuatro arritmias más comunes
- explicar las fases del ciclo cardiaco normal y la importancia de algunos iones en el funcionamiento del corazón
- mencionar las cuatro diferentes clases de antiarrítmicos y su mecanismo de acción
- describir tres efectos adversos relacionados con cada clase de antiarrítmico

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del ritmo cardiaco, que se conocen como **arritmias**, son uno de los estados fisiopatológicos más comunes. Las arritmias pueden desarrollarse en el corazón enfermo (a causa de insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad de las arterias coronarias o infarto del miocardio), o como consecuencia de terapia farmacológica crónica. Los síntomas de las arritmias van desde palpitaciones leves a paro cardiaco. La gravedad de los síntomas determina el efecto global en el funcionamiento cardiaco y la presión arterial. El tratamiento clínico de anormalidades en el ritmo cardiaco requiere de un grupo de agentes farmacológicos que intentan convertir la arritmia existente a un ritmo normal.

TIPOS DE ARRITMIAS

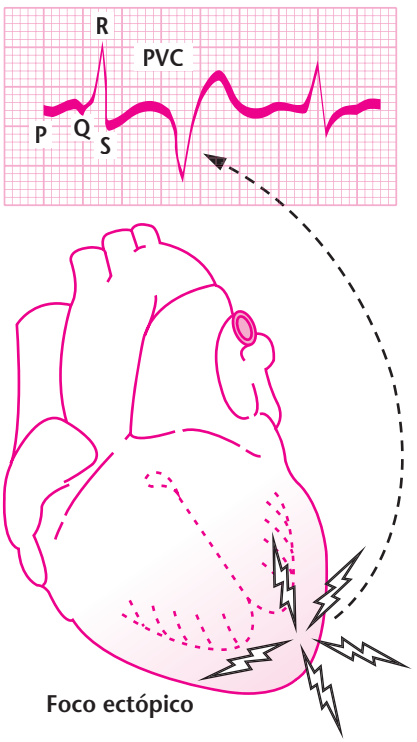
Las aurículas y los ventrículos del corazón generan diversas arritmias cuando se altera el impulso eléctrico normal. Entre las arritmias que se relacionan con las aurículas y los ventrículos se encuentran las contracciones prematuras, la taquicardia, el aleteo y la fibrilación. En el cuadro 23:1 se ilustran estas arritmias.

Las arritmias que se originan en las aurículas y las regiones nodales auriculoventriculares (AV) se conocen como **arritmias supraventriculares** (sobre los ventrículos), en tanto que las que se originan por debajo del nódulo AV se designan como arritmias ventriculares. Cuando el sistema de conducción se demora o bloquea surgen **focos ectópicos,** que son regiones en que se genera un impulso anormal. En estas circunstancias se excita otra área del corazón (aurícula o ventrículo) y produce un latido anormal. Los focos ectópicos que se originan en la aurícula reciben el nombre de **contracciones auriculares prematuras** (*premature atrial contractions*, PAC), en tanto que los que se originan en el ventrículo reciben el nombre de **contracciones ventriculares prematuras** (*premature ventricular contractions*, PVC). En la figura 23:1 se muestra la apariencia de una PVC producida por un foco ectópico.

CUADRO 23:1 Arritmias comunes y patrones electrocardiográficos

ARRITMIA	VELOCIDAD CARACTERÍSTICA (LATIDOS/MIN)	ECG
Taquicardia (auricular o ventricular)	150 a 250	
Aleteo auricular	200 a 350	
Fibrilación auricular	Mayor de 350	
Fibrilación ventricular	Contracciones no coordinadas	
Contracción auricular prematura	Variable	
Contracciones ventriculares prematuras	Variable	
Bradicardia	Menos de 60	

FIGURA 23:1 Correlación del foco ectópico ventricular (contracción ventricular prematura, PVC) con el ECG

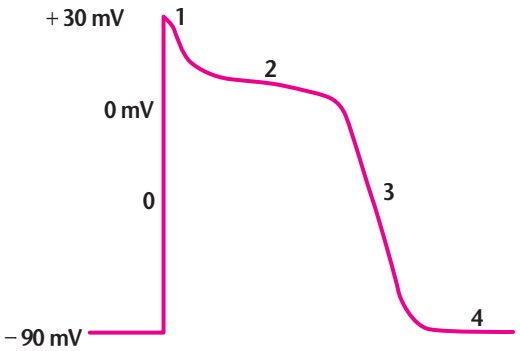


La **fibrilación ventricular** es la arritmia más grave, y constituye una urgencia médica. Durante la fibrilación, la actividad eléctrica de los ventrículos se trastorna gravemente, y éstos no pueden contraerse con la suficiente eficacia para mantener la circulación adecuada. Si no se atiende de inmediato, el resultado es paro cardiaco y la muerte.

Vigilancia de las arritmias con electrocardiograma

El patrón característico de un electrocardiograma (ECG) se reseñó en el capítulo 21. Los electrocardiogramas son de extrema utilidad para determinar anormalidad del ritmo cardiaco y la conducción cardiaca. La frecuencia cardiaca se establece contando el número de ondas QRS que se suscitan en un periodo de un minuto. Asimismo, la amplitud de las ondas individuales indica funcionamiento inadecuado de los sistemas de conducción auricular o ventricular. Los cambios en la secuencia normal de PQRST... PQRST... del patrón del ECG indican anormalidades en la conducción normal del corazón. En el cuadro 23:1 se muestra la apariencia de varias arritmias en el electrocardiograma.

FIGURA 23:2 Fases del potencial de acción cardiaca del músculo ventricular



Electrofisiología del corazón

Uno de los aspectos más importantes del corazón es la función de los diversos iones que regulan sus propiedades electrofisiológicas. Estos iones son los de sodio (Na^+), potasio (K^+) y calcio (Ca^{2+}). Cada uno de ellos desempeña una función específica en el desarrollo de las diversas fases (0 a 4) del potencial de acción cardiaco que se muestra en la figura 23:2. En el cuadro 23:2 se presenta una lista de las propiedades del corazón que se correlacionan con las fases de potencial de acción cardiaco y el movimiento de los iones.

Cuando parte del corazón desarrolla una arritmia, las propiedades cardiacas y el movimiento de los iones se alteran. Los efectos terapéuticos de los antiarrítmicos radican en su capacidad de afectar las propiedades electrofisiológicas de la membrana cardiaca y el movimiento de los iones, de modo que se restauren las propiedades del corazón a su nivel normal, o que por lo menos se mejoren. Cuando esto ocurre, mejora el ritmo cardiaco (lo cual se refleja en el ECG) y, más importante aún, se restituye la capacidad del corazón de bombear sangre.

Los **antiarrítmicos** no curan las causas subyacentes de la arritmia, ya que intentan restaurar el ritmo cardiaco normal. Algunos antiarrítmicos son útiles para trastornos cardiacos diferentes, en tanto que otros tienen uso clínico limitado. El éxito de la conversión de una arritmia depende del tipo que sea y del medicamento particular que se administre. En la actualidad, los antiarrítmicos se agrupan en cuatro clases, con base en sus efectos. En el cuadro 23:3 se resumen los antiarrítmicos más utilizados y sus principales usos.

CUADRO 23:2 Correlación de propiedades electrofisiológicas del corazón con fases del potencial de acción cardiaca y el movimiento de iones

PROPIEDAD	FASE	MOVIMIENTO IÓNICO
Excitabilidad	0	El Na^+ se desplaza rápidamente al interior de la célula y revierte el potencial de membrana (–90 mV a +30 mV)
Periodo refractario (RP)	1 a 3	El K^+ se desplaza al exterior de la célula y restaura el potencial de membrana a su nivel de reposo (–90 mV)
Fase meseta	2	El Ca^{2+} se desplaza al interior de la célula y participa en la regulación de la fuerza de contracción muscular
Automaticidad	4	Propiedad latente del músculo ventricular. En las células marcapaso (nódulos SA y AV) hay un movimiento lento al interior de Na^+ y Ca^{2+} y un movimiento al exterior de K^+, que excita "automáticamente" a la membrana e inicia otra despolarización de la membrana (fase 0)

ANTIARRÍTMICOS CLASE 1

Una de las características comunes de los antiarrítmicos clase 1 es que tienen actividad anestésica local (capítulo 10). Como los anestésicos, durante la excitación y despolarización de los nervios, los medicamentos clase 1 interfieren con el movimiento de iones sodio, las membranas cardiacas y otros tejidos excitables. Por consiguiente, la excitabilidad del corazón se reduce, y en particular cualquier área del corazón que sea hiperexcitable y arritmógena (que origina arritmias). Además, los medicamentos clase 1 hacen más lenta la velocidad de conducción, prolongan el periodo refractario y disminuyen la automaticidad cardiaca, acciones que también contribuyen al efecto antiarrítmico.

Quinidina

La quinidina, que se relaciona químicamente con la quinina, es un producto natural que se obtiene

CUADRO 23:3 Antiarrítmicos y sus usos

MEDICAMENTO	ARRITMIAS TRATADAS	DOSIS PROMEDIO
quinidina	Taquiarritmias supraventriculares, arritmias ventriculares	200 a 400 mg, bid, tid, PO
procainamida	Taquiarritmias supraventriculares, arritmias ventriculares	250 a 500 mg, qid, PO
disopiramida	Taquiarritmias supraventriculares, arritmias ventriculares	100 a 200 mg, tid, qid, PO
lidocaína	Arritmias ventriculares	1 a 2 mg/kg, bolo IV 1 a 4 mg/min, infusión
propranolol	Taquiarritmias supraventriculares y ventriculares	40 a 80 mg, tid, qid, PO 1.0 a 3.0 mg, dos veces, en intervalos de dos minutos, si es necesario, en cualquier periodo de 4 h
verapamilo	Taquiarritmias supraventriculares	80 a 120 mg, tid, qid, PO 5 a 10 mg, IV

de la corteza del árbol chinchona. El uso de la quinidina para trastornos cardiacos se remonta al siglo XVIII, cuando los pacientes que sufrían paludismo se trataban con extractos de la corteza de chinchona. La presencia de quinidina en estas mezclas ocasionaba que los pacientes que tenían simultáneamente paludismo y aleteo auricular mejoraran. La quinidina se usa en el tratamiento de arritmias supraventriculares, como aleteo y fibrilación auriculares, y en varias arritmias ventriculares.

Efectos farmacológicos

La quinidina es un depresor cardiaco general, porque deprime al miocardio y al sistema de conducción. La depresión del miocardio reduce la fuerza contráctil del corazón, efecto que suele ocurrir con dosis más altas. La depresión del sistema de conducción es el efecto deseado, ya que esta acción aminora la excitabilidad cardiaca, así como la velocidad de conducción de los impulsos eléctricos a través del corazón. Mediante estas actividades, la quinidina suprime la actividad de los focos ectópicos y otras alteraciones anormales de la conducción, que se relacionan con arritmias cardiacas.

El efecto global de la quinidina es hacer más lenta la frecuencia cardiaca. Sin embargo, la quinidina ejerce en un inicio un efecto anticolinérgico (vagolítico) en el nódulo sinoauricular (SA), y esta acción vagolítica puede dar por resultado taquicardia inicial, que empeora temporalmente la arritmia existente. Sin embargo, el efecto general de la quinidina en concentraciones terapéuticas es disminuir la frecuencia cardiaca.

Farmacocinética

Después de la administración oral, la quinidina se absorbe bien del conducto gastrointestinal (GI) y se metaboliza a varios metabolitos activos, en tanto que se elimina principalmente por el conducto urinario. En ocasiones se acumulan niveles elevados de esta sustancia en la sangre, lo cual ocasiona efectos secundarios y toxicidad. En particular, los pacientes con enfermedad renal o hepática pueden tener efectos adversos mayores, porque al no funcionar estos órganos de manera adecuada, no metabolizan ni eliminan la quinidina y sus metabolitos activos de la sangre.

Los factores que hacen de la quinidina un medicamento valioso, también la convierten en un veneno cardiaco cuando se encuentra en cantidades grandes en la sangre. En dosis elevadas deprime el funcionamiento cardiaco y genera arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*, CHF) y posible paro cardiaco.

Efectos adversos

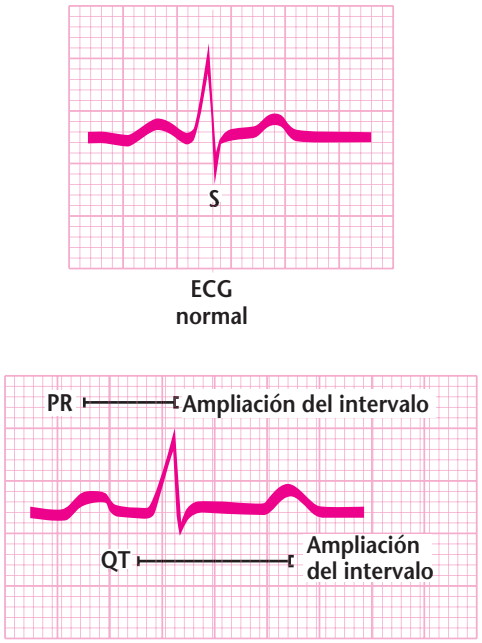
Los efectos secundarios no cardiacos más comunes incluyen náuseas, vómito y diarrea, debido a irritación del conducto GI. El **cinconismo** es un síndrome adverso que produce la quinidina en casos de sobredosis o en personas sensibles al medicamento, y que se caracteriza por zumbido de oídos, mareo, salivación, cefalea y alucinaciones.

La quinidina también deprime el funcionamiento del músculo liso y el esquelético. La depresión del músculo liso arteriolar puede causar hipotensión, en tanto que la del músculo esquelético ocasiona debilidad y fatiga, que interfieren con la respiración (disnea).

En el ECG se observa evidencia de la cardiotoxicidad por quinidina. Los intervalos PR, QRST y T se amplían como resultado de menor conducción a través del nódulo auriculoventricular (AV) y los ventrículos, como se muestra en la figura 23:3. Estos cambios dan por resultado contracciones prematuras de las aurículas o los ventrículos. Los niveles tóxicos pueden suprimir la actividad de marcapaso y producir paro cardiaco.

En casos menos frecuentes se presentan reacciones de hipersensibilidad, como hepatitis y trombocitopenia, y esta última en ocasiones genera problemas hemorrágicos.

FIGURA 23:3 Indicaciones ECG de los efectos tóxicos de la quinidina



Interacciones farmacológicas

La hiperpotasemia (niveles elevados de potasio en plasma) o el exceso de complementos de potasio aumentan la toxicidad con quinidina. En cantidades

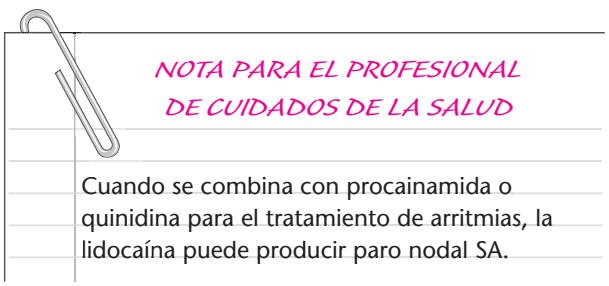
grandes, el potasio es en sí un depresor cardiaco. Por consiguiente, la combinación de exceso de potasio y quinidina causa depresión cardiaca y varias arritmias.

La quinidina se contraindica en pacientes con bloqueo AV, sobre todo cuando el bloqueo nodal obedece a toxicidad con digital. En estas situaciones, no hace más que empeorar el bloqueo AV, ocasionando bloqueo cardiaco y arritmias ventriculares. Asimismo, la quinidina incrementa las concentraciones de la digital en plasma cuando estos medicamentos se usan juntos. Por tanto, en estos casos es necesario reducir la dosis de digital.

La quinidina también inhibe el metabolismo de otros medicamentos, en particular el de bloqueadores beta, como el propranolol. Cuando se usan ambos, debe ajustarse la dosis.

Procainamida

Medicamento sintético relacionado con la procaína (un anestésico local), la procainamida causa las mismas acciones farmacológicas que la quinidina cuando se usa como antiarrítmico. Aunque la vía oral es la más común, la procainamida también puede administrarse por vía IV. Su vida media es breve y se administra en tabletas de liberación extendida, que permiten un intervalo de dosificación de 12 horas. El medicamento forma un metabolito activo, N-acetilprocainamida (NAPA), que también contribuye al efecto terapéutico.



NOTA PARA EL PROFESIONAL DE CUIDADOS DE LA SALUD

Cuando se combina con procainamida o quinidina para el tratamiento de arritmias, la lidocaína puede producir paro nodal SA.

Efectos adversos

En dosis terapéuticas, la procainamida produce relativamente pocos efectos secundarios. Sin embargo, es posible que ocurran náuseas, vómito, anorexia y exantemas. Después del uso crónico de este medicamento, algunos pacientes presentan un exantema rojizo en forma de mariposa y artralgia similar al de los síntomas que se observan en el lupus eritematoso. La procainamida también es capaz de producir cambios en el ECG, similares a los que produce la quinidina. Por lo regular, junto con la aparición de latidos prematuros hay ampliación en las ondas PR, QRS y QT. En dosis más elevadas, la procainamida también es depresor cardiaco.

La agranulocitosis (disminución de eritrocitos granulocitos) es una reacción adversa menos frecuente, que algunas veces aumenta la incidencia de infección.

Disopiramida

Las acciones de la disopiramida en el corazón son similares a las de la quinidina y la procainamida. La disopiramida reduce la excitabilidad y prolonga el periodo refractario, y es útil para el tratamiento de arritmias auriculares y ventriculares. Además, produce efectos anticolinérgicos que son la causa de los efectos secundarios comunes, como boca seca, alteraciones visuales, estreñimiento y retención urinaria. La disopiramida es un depresor cardiaco general. En dosis elevadas, o cuando hay toxicidad, causa depresión cardiaca similar a la de la quinidina, así como CHF en pacientes con predisposición a esta enfermedad.

Lidocaína

La lidocaína es un medicamento sintético que se usa principalmente como anestésico local para las arritmias ventriculares, sobre todo las resultantes de infarto del miocardio o arritmias que se presentan durante la cirugía. La lidocaína es por regla ineficaz para las arritmias auriculares, y por ello no se recomienda en esos casos. Aunque suprime los focos ectópicos relacionados con las arritmias ventriculares, no aminora la conducción normal de impulsos. Su principal efecto, la prevención de arritmias ventriculares, se atribuye a su capacidad de deprimir la automaticidad (fase 4).

Farmacocinética

La desventaja más importante de la lidocaína es que debe administrarse por vía parenteral (IV o IM). Debido a que una sola administración ocasiona una respuesta antiarrítmica muy breve, por lo general la lidocaína se administra como infusión IV para mantener la acción antiarrítmica. Es común que inicialmente se administre un bolo de 50 a 100 mg de lidocaína por inyección durante un periodo de dos minutos, seguido de infusión continua a una velocidad de 1 a 4 mg por minuto.

Efectos adversos

Debido a que la lidocaína se metaboliza rápidamente en el hígado, el deterioro en el funcionamiento hepático dará por resultado niveles sanguíneos elevados de lidocaína. En concentraciones más altas, este medicamento estimula el sistema nervioso central (SNC), lo cual da lugar a convulsiones. Por lo general, los niveles tóxicos de la lidocaína en sangre producen depresión del SNC (efecto anestésico) y posible paro cardiaco y respiratorio.

Mexiletina y tocainida

Estos dos derivados de la lidocaína se han modificado a nivel estructural para administrarlos por vía oral. Producen efectos cardiacos similares a la lidocaína, y se usan en el tratamiento en consulta externa de arritmias ventriculares.

Fenitoína

La fenitoína tiene su principal uso como antiepiléptico. Sin embargo, su capacidad de alterar el funcionamiento neural también permite que actúe como antiarrítmico. La fenitoína se recomienda para arritmias ventriculares, sobre todo las inducidas por digital, como el bloqueo AV, en el que al parecer la fenitoína incrementa la conducción AV y elimina el bloqueo auriculoventricular. Es posible administrarla tanto por vía oral como por vía parenteral. La fenitoína se absorbe lentamente del conducto GI, es metabolizada por el hígado y eliminada en la orina.

Los efectos adversos más comunes incluyen vista borrosa, vértigo y **nistagmo** (movimiento ocular involuntario). La administración de dosis grandes de fenitoína puede elevar los niveles de glucosa en sangre (**hiperglucemia**), sobre todo en diabéticos y en pacientes con insuficiencia renal. El signo cardinal del uso crónico de fenitoína es la hiperplasia gingival, que se reduce con higiene bucal y cuidados dentales adecuados.

Otros antiarrítmicos clase 1

Flecainida, moricizina y propafenona son los medicamentos más nuevos que se reservan para el tratamiento de arritmias que no responden a otros antiarrítmicos. El uso más eficiente de éstos todavía se encuentra en evaluación clínica.

Antiarrítmicos clase 2

Los bloqueadores adrenérgicos beta se clasifican como antiarrítmicos clase 2. Con frecuencia, en casos de cardiopatía, la actividad simpática aumenta, con incremento de la liberación de norepinefrina y epinefrina, las cuales a su vez incrementan la frecuencia, excitabilidad, velocidad de conducción y automaticidad del corazón, sobre todo en el músculo ventricular. Además, abrevian el periodo refractario, todo lo que puede contribuir al desarrollo de varias arritmias.

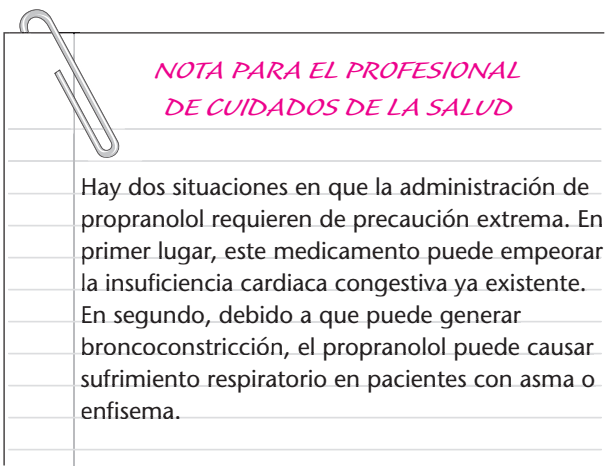
Al antagonizar los efectos de la norepinefrina y la epinefrina en los receptores beta-1, los beta bloqueadores reducen la excitabilidad, la velocidad de conducción y el automatismo, y prolongan el periodo refractario. Estos efectos a menudo eliminan arritmias en pacientes con mayor actividad simpática. En el capítulo 6 se describieron los beta bloqueadores.

Propranolol

Este es el beta bloqueador que más se usa como antiarrítmico. Además de su efecto beta bloqueador, el propranolol genera, en dosis más elevadas, depresión de las membranas cardiacas, similar a la quinidina. Las arritmias supraventriculares y las ventriculares se tratan con propranolol, el cual, cuando no logra control con un solo medicamento, se usa también en combinación con antiarrítmicos clase 1.

Los principales efectos cardiacos del propranolol son frecuencia cardiaca más lenta, menor conducción AV y prolongación del periodo refractario. El propranolol se administra por vía oral, y por vía intravenosa en situaciones de urgencia.

Los efectos adversos cardiovasculares más comunes son hipotensión y bradicardia. En sobredosis, el propranolol y otros beta bloqueadores causan insuficiencia cardiaca congestiva y posible paro cardiaco, así como exantemas, confusión mental y alteraciones visuales.



NOTA PARA EL PROFESIONAL DE CUIDADOS DE LA SALUD

Hay dos situaciones en que la administración de propranolol requieren de precaución extrema. En primer lugar, este medicamento puede empeorar la insuficiencia cardiaca congestiva ya existente. En segundo, debido a que puede generar broncoconstricción, el propranolol puede causar sufrimiento respiratorio en pacientes con asma o enfisema.

Esmolol

El esmolol es un beta bloqueador selectivo que afecta principalmente a los receptores beta-1 del corazón. En situaciones de urgencia, cuando se desea bloqueo beta rápido para disminuir la frecuencia cardiaca, se administra por infusión intravenosa. La duración de acción es muy corta, sólo de unos cuantos minutos, por el metabolismo rápido de la enzima de esterasa en la sangre y el hígado. Entre los efectos adversos relacionados con la sobredosis se encuentran bradicardia excesiva, demora de la conducción AV e hipotensión.

Antiarrítmicos clase 3

La acción principal de los antiarrítmicos clase 3 es interferir con el eflujo de iones de potasio (K^+) durante las fases de repolarización 1 a 3. Esta acción prolonga el periodo refractario del corazón y disminuye la frecuencia de las arritmias.

Bretilio

El bretilio es un bloqueador neuronal adrenérgico (véase el capítulo 6) que disminuye la liberación de norepinefrina de las terminaciones nerviosas adrenérgicas, además de prolongar el periodo refractario de los ventrículos. Esta actividad es útil en el tratamiento de la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular resistentes, que son las indicaciones principales para su uso. Aunque la administración puede ser oral, debido a la deficiente absorción GI se prefiere la vía parenteral (IM o IV). Los efectos adversos incluyen alteraciones GI menores, como náuseas y diarrea, e hipotensión.

Amiodarona

La amiodarona es un antiarrítmico muy potente que se usa sobre todo cuando los demás medicamentos no son eficaces. La amiodarona tiene cierto grado de actividad anestésica, además de bloquear varios receptores farmacológicos (alfa, beta, calcio). El efecto antiarrítmico más importante es prolongar el periodo refractario. La amiodarona contiene yodo y puede interferir con el funcionamiento del tiroides. Su vida media es muy larga, hasta 60 días, y la dosis debe regularse con cuidado. Se administra por vía oral, o por inyección intravenosa.

Efectos adversos

Los efectos adversos pueden ser graves, e incluyen depósitos en la córnea y alteraciones visuales, dermatitis y pigmentación de la piel, fibrosis pulmonar y disfunción hepática. Fue designada categoría D del embarazo por la Food and Drug Administration (FDA) y no debe usarse durante la gestación ni la lactancia.

Sotalol

El sotalol es un bloqueador beta no selectivo que también tiene actividad antiarrítmica clase 3. Sus principales efectos son prolongación del periodo refractario, conducción AV lenta y menor automaticidad cardiaca. Los efectos adversos son similares a los de otros bloqueadores beta.

Antiarrítmicos clase 4

Los antiarrítmicos clase 4 se conocen como antagonistas del calcio o bloqueadores de los canales de calcio, ya que estos medicamentos reducen la entrada del calcio a las células que tienen propiedades electrofisiológicas, o a las que tienen membranas excitables que desarrollan potenciales de acción. Entre estas células se encuentran las del corazón y los vasos sanguíneos.

Al interferir con el calcio, los antagonistas generan dos principales efectos cardiacos. El primer efecto importante es en las células marcapaso del corazón (nódulos SA y AV). Para la actividad y frecuencia cardiaca normales, en estas células se requiere calcio. Al interferir con el calcio, los antagonistas de éste reducen la frecuencia del nódulo SA (menos frecuencia cardiaca) y de la velocidad de conducción del nódulo AV (menor conducción AV). Estos efectos son particularmente útiles para tratar varios tipos de taquicardias supraventriculares rápidas, que se conocen como taquiarritmias.

El segundo efecto significativo de los antagonistas del calcio es en el músculo, tanto el cardiaco como el liso. Como se indica en el cuadro 23:2, el ingreso de calcio durante la fase 2 del potencial de acción es importante para regular la fuerza de las contracciones miocárdicas. La interferencia con el ingreso del calcio al músculo cardiaco reduce la capacidad del corazón de contraerse con fuerza, y tiene la posibilidad de producir insuficiencia cardiaca congestiva, lo cual no es un efecto terapéutico deseado. Sin embargo, la misma acción ocurre en el músculo liso vascular, y en este caso el efecto del bloqueo del calcio relaja al músculo liso y causa vasodilatación. Este efecto es útil en el tratamiento de la angina de pecho y de la hipertensión. Hay dos antagonistas del calcio, el verapamilo y el diltiazem, que se usan por su acción antiarrítmica.

Verapamilo

El efecto principal de este medicamento es en las células marcapaso del corazón, ya que reduce la actividad del nódulo SA, lo cual disminuye ligeramente la frecuencia cardiaca. Más importante aún, disminuye la conducción del nódulo AV, efecto que vuelve a este medicamento muy útil en el tratamiento de varios tipos de arritmias nodales AV y en otras taquicardias supraventriculares. El verapamilo se administra por vía oral (40 a 120 mg,



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Vigilar los signos vitales y registros del ECG con frecuencia durante la administración parenteral y en pacientes de ingreso reciente al hospital que todavía se están estabilizando y ajustando al tratamiento.

Explicar al paciente los efectos secundarios comunes de los medicamentos recetados:

- Quinidina y procainamida: alteraciones GI, cefaleas, mareos
- Disopiramida: boca seca, otros efectos anticolinérgicos
- Fenitoína: vista borrosa, vértigo
- Propranolol: cansancio, fatiga, alteraciones GI, sedación
- Verapamilo: cefalea, mareo, estreñimiento

Instruir al paciente a que informe cambios importantes o efectos adversos, sobre todo en relación con el pulso, la presión arterial o la respiración. Con la quinidina, signos de cinconismo; con la procainamida, aparición de exantemas, artralgia o infección; con el propranolol, debilidad extrema, pulso lento o dificultades respiratorias.

tres veces al día), y por vía IV (5 a 10 mg) en situaciones de urgencia. Este medicamento también produce vasodilatación y se usa para el tratamiento de la angina de pecho (véase el capítulo 24).

Entre los efectos adversos que produce se encuentran cefalea, mareo y alteraciones GI menores, sobre todo estreñimiento. El efecto vasodilatador puede producir hipotensión, en particular cuando el paciente cambia de postura. Las complicaciones más notables incluyen depresión cardiaca, con la CHF consiguiente, y varios grados de bloqueo cardiaco, en especial si el verapamilo se toma con otros depresores del corazón. Por lo general, el verapamilo se contraindica en pacientes con alteraciones del nódulo SA y del AV, o con insuficiencia cardiaca congestiva.

Diltiazem

El diltiazem es menos potente como antiarrítmico que el verapamilo, pero más potente que éste como vasodilatador. Su principal uso es como antihipertensivo (véase el capítulo 26).

Otros antiarrítmicos

Adenosina

La adenosina, antiarrítmico que sólo se utiliza en situaciones de urgencia y agudas, es un metabolito natural del adenosintrifosfato (ATP). Se administra por vía intravenosa para interrumpir episodios de taquicardia supraventricular, y su principal efecto es reducir la conducción AV y, en menor grado, la actividad de marcapaso SA. En casos de taquicardia aguda, esta acción hace más lenta la velocidad de los ventrículos. La duración de acción de la adenosina es extremadamente breve (15 a 30 segundos). Los efectos adversos también son breves, pero incluyen asístole, disnea y en ocasiones broncospasmo.

Consideraciones especiales

El control de las arritmias puede ser una tarea difícil, y a menudo el paciente se encuentra en una situación precaria. Los cambios repentinos en los ECG y el desarrollo de arritmias de peligro de muerte, como la fibrilación ventricular, siempre son una posibilidad. En el hospital se vigila constantemente a los pacientes cardiacos con ECG. Es importante observar los monitores del ECG, revisarlos a menudo y estar atento a cambios repentinos de la apariencia del ECG o del estado del paciente.

Los antiarrítmicos suelen administrarse en el hospital mediante infusión IV. Las dosis (goteos por minuto) se ajustan cuidadosamente para que el paciente reciba la cantidad adecuada del antiarrítmico. Los demás medicamentos también se administran por la misma línea IV, en tanto que los procedimientos como medir la presión venosa central (*central venous pressure*, CVP) requieren de apagar o ajustar la infusión. Es extremadamente importante ajustar la velocidad de infusión del antiarrítmico a su velocidad adecuada, una vez que se completen los otros procedimientos, ya que no hacerlo puede tenerse como resultado consecuencias graves para el paciente.

También es fundamental estar atento a los efectos adversos de los antiarrítmicos y prestar atención a su presencia. Muchos de los antiarrítmicos son depresores cardiacos y pueden producir CHF o, a su vez, diversas arritmias cardiacas.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Relacione la definición en la columna izquierda con el término adecuado de la columna derecha.

___ **1.** Nivel elevado de glucosa en sangre.
___ **2.** Medicamento que restaura el ritmo cardiaco normal.
___ **3.** Movimiento ocular involuntario.
___ **4.** Contracción ventricular prematura.
___ **5.** El tipo más grave de arritmia.
___ **6.** Arritmia que se origina en la región nodal auricular o AV.
___ **7.** Trastorno de la conducción cardiaca.

a. antiarrítmico
b. arritmia
c. hiperglucemia
d. nistagmo
e. PVC
f. arritmia supraventricular
g. fibrilación ventricular

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Cuándo se indica el uso de un antiarrítmico? _____

2. ¿Para qué tipo de arritmias se usan la quinidina y la lidocaína? _____

3. ¿Cómo produce la quinidina un efecto cardiotóxico? ¿Cómo afecta esto a los ECG? _____

4. ¿Qué efecto farmacológico en común tienen los antiarrítmicos clase 1? _____

5. ¿Qué es el cinconismo? _____

6. Describa el procedimiento para la administración de lidocaína. _____

7. Explique la diferencia entre el mecanismo de acción del propranolol y el del bretilio. _____

8. ¿Cuál es la indicación principal para el uso del bretilio? ¿Para la adenosina? _____

9. Explique dos efectos importantes del verapamilo en el sistema muscular cardiaco. _____

10. ¿Cuáles son los efectos adversos de cada una de las clases de antiarrítmicos? _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. El Sr. Blanco es un varón de 75 años, por lo demás sano, que ingresó al hospital para reemplazo de la rodilla derecha. El segundo día del posoperatorio se le diagnosticó arritmia ventricular. Se consultó al cardiólogo, quien le recetó disopiramida, 150 mg, cuatro veces al día. Al cuarto día posoperatorio, el paciente se quejó de no poder orinar, y el médico de guardia ordenó que se le cateterizara y preguntó qué medicamentos estaba tomando el paciente. ¿Qué cree que estaba pensando el médico acerca de la causa de las dificultades de micción?

2. La Sra. Juárez ha estado tomando digoxina durante varios años. Recientemente desarrolló una arritmia, y su cardiólogo está considerando recetarle quinidina. Explique la posible interacción farmacológica que puede presentarse. ¿Qué debe hacerse para evitar esta interacción?

3. Usted trabaja en la oficina de un neumólogo cuando llega una paciente para que le surtan la receta de su inhalador *Proventil*, que utiliza cuando es necesario para su asma. Menciona que su asma parece haber empeorado en los últimos meses. Al leer su expediente, usted observa que hace tres meses la refirieron a un cardiólogo. Mientras espera a que el médico apruebe surtir la receta, usted pregunta a la paciente qué dijo el cardiólogo, y ella responde que le recetó por frecuencia cardiaca irregular. ¿Es esta información importante para comunicarla al neumólogo? Explique sus razones.

4. El Sr. Ávila ha estado tomando verapamilo para tratamiento de su hipertensión. En una revisión reciente, el médico familiar advirtió que el paciente tiene taquicardia sostenida. El médico le solicita a usted que le dé algunas de las muestras gratis de propranolol que dejó el representante médico. ¿Puede surgir un problema si el paciente toma estos dos medicamentos conjuntamente?



Conexión en Internet

Hay mucha información básica útil sobre los diferentes tipos de arritmias y arrítmicos. Entre a la página de **MedicineNet** (http://www.medicinenet.com). Bajo el encabezado de *Diseases and Treatment* ("Enfermedades y tratamiento"), resalte la letra "H" y encuentre *Heart Rhythm Abnormalities, Palpitation and Treatment* ("Anormalidades del ritmo cardiaco, palpitaciones y tratamiento").

Lecturas adicionales

Karnes, N. 1995. Adenosine: A quick fix for PSVT. *Nursing* 25 (7):55.

Leibowitz, D. 1993. Sotalol: A novel beta-blocker with class III antiarrhythmic activity. *Journal of Clinical Pharmacology* 33:508.

Palatnik, A. M. 2001. How cardiac drugs do what they do. *Nursing 2001* 31 (5): 54.

Roden, D. M. 1994. Risks and benefits of antiarrhythmic drug therapy. *New England Journal of Medicine* 331:785.

Wilber P. J. 1997. Therapeutic options in atrial flutter and fibrillation. *Hospital Practice* 32 (5):143.

capítulo

24 Antianginosos

Enfoque del capítulo

En este capítulo se explican las causas de la angina de pecho y las distintas clases de medicamentos que se usan en su tratamiento. También se describe la farmacología de los medicamentos que se utilizan en el tratamiento de la angina de pecho.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo, será capaz de:

- describir los dos tipos de angina de pecho y la causa común de cada tipo
- explicar los mecanismos de acción de las tres principales clases de medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la angina de pecho
- mencionar las diferentes vías de administración para los medicamentos de nitrito y nitrato
- explicar los efectos adversos comunes que acompañan a cada clase de antianginoso

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

angina de esfuerzo: angina de pecho ocasionada por aumento del esfuerzo físico.

angina de pecho: dolor torácico debido a reducción del flujo sanguíneo al corazón.

angina vasoespástica: angina de pecho ocasionada por vasoespasmo de las arterias coronarias.

arteria coronaria: arteria que abastece flujo sanguíneo al corazón.



INTRODUCCIÓN

Las **arterias coronarias**, que abastecen sangre al corazón, son una de las principales regiones afectadas por la arteriosclerosis (endurecimiento de las arterias) y la aterosclerosis (endurecimiento grasoso de las arterias). En la enfermedad de las arterias coronarias, las paredes de éstas se engruesan y calcifican, lo cual reduce el flujo de sangre al corazón (isquemia). Durante el esfuerzo físico, cuando el corazón necesita más oxígeno, la isquemia puede causar dolor torácico, que recibe el nombre de **angina de pecho.** Este tipo de angina se designa como **angina por esfuerzo**, ya que suele ocurrir durante la actividad física. Otro tipo de angina, que recibe el nombre de **angina vasoespástica**, suele presentarse en reposo y es producida por vasoespasmo de las arterias coronarias, el cual reduce el flujo sanguíneo y también causa isquemia miocárdica.

Los componentes importantes no medicamentosos para el tratamiento de la enfermedad de las arterias coronarias incluyen dietas que limitan la grasa y el colesterol, ejercicio, eliminación de tabaquismo y control de peso. Para el tratamiento de la angina se usan tres principales clases de medicamentos: nitritos y nitratos, bloqueadores adrenérgicos beta y antagonistas del calcio.

NITRITOS Y NITRATOS

Los nitritos y los nitratos antes se conocían como dilatadores de las coronarias, pero en las investigaciones se ha demostrado que durante la angina estos medicamentos no producen efectos importantes en las coronarias ateroscleróticas y endurecidas por la calcificación. Debido a que en la angina de pecho las arterias coronarias están ya dilatadas a su máximo por isquemia, el efecto principal de estos medicamentos es ocasionar vasodilatación general de las venas y arterias sistémicas, lo cual reduce la precarga y poscarga del corazón (revisar tratamiento vasodilatador de la insuficiencia de las arterias coronarias [CHF], en el capítulo 22), así como el trabajo cardiaco y el consumo de oxígeno.

Estos medicamentos se usan en dos formas. En la primera, se administran durante ataques de angina para aliviar el dolor intenso, y la vía más común es la sublingual. Los medicamentos de este grupo tienen inicio de acción casi inmediato, pese a que su duración es breve. En la segunda, se administran de manera profiláctica para prevenir ataque de angina. En el cuadro 24:1 se presenta una lista de los principales fármacos de esta clase.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de estos medicamentos consiste en relajar el músculo liso vascular, efecto ocasionado por los iones de nitrato y nitrito que se liberan químicamente de estos medicamentos. Los iones son convertidos por las enzimas de los vasos sanguíneos en óxido nítrico (NO), que es un potente vasodilatador, pero de acción corta, que relaja el músculo liso vascular. En los rangos de dosis menores de estos medicamentos, la venodilatación es mayor que la dilatación arteriolar.

Los principales efectos que produce la vasodilatación son disminución del retorno venoso al corazón (reducción de la precarga) y de la presión arterial (reducción de la poscarga). Por consiguiente, se aminora el trabajo cardiaco, con lo cual el corazón requiere menos oxígeno y se logra alivio del dolor. En la forma vasoespástica de angina, el efecto vasodilatador de los nitratos es eficaz para aliviar el vasoespasmo de las arterias coronarias.

Uso clínico de la nitroglicerina

La nitroglicerina es el fármaco de esta clase que más se usa y se administra en diferentes formas.

Nitroglicerina sublingual

Como tableta sublingual, la nitroglicerina es el fármaco de elección para el tratamiento de ataques agudos de angina. El paciente coloca la tableta bajo la lengua y permite que se disuelva, sin deglutirla. Por lo general, los efectos ocurren al cabo de 1 a 3 minutos, y el efecto pico ocurre alrededor de los cinco minutos.

Ungüento de nitroglicerina a 2%

El ungüento se aplica de manera tópica a una región de tórax o abdomen y se cubre con vendaje de plástico, para que se absorba a través de la piel.

CUADRO 24:1 Nitritos y nitratos que se usan en la angina de pecho

MEDICAMENTO	DOSIS COMÚN	INICIO	DURACIÓN
Nitrito de amilo			
(*Vaporole*)	0.3 ml, inhalación	30 a 60 s	10 min
Dinitrato de isosorbida			
(*Isordil*)	2.5 a 10 mg, sublingual	2 a 5 min	2 a 4 h
	5 a 30 mg, PO, qid	30 min	2 a 4 h
Nitroglicerina			
(*Nitro-bid*)	ungüento a 2%	15 min	4 a 8 h
(*Nitrostat*)	0.3 a 0.6 mg, sublingual	1 a 3 min	10 a 45 min
(*Nitrogard*)	tabletas de liberación extendida de 1, 2 y 3 mg	30 min	8 a 12 h
(*Transderm-Nitro*)	parche transdérmico de 2.5 a 15 mg/día	30 a 60 min	24 h

Su inicio de acción es de 15 minutos, con duración de 4 a 8 h, según la cantidad aplicada. Cada 2.5 cm de ungüento que se extrae del tubo contienen aproximadamente 15 mg de nitroglicerina.

Tabletas y cápsulas de nitroglicerina de liberación extendida

La nitroglicerina se expende en tabletas de 2.6, 6.5 y 9.0 mg, y en cápsulas de 2.6, 6.5 y 9.0 mg que liberan el medicamento gradualmente durante un tiempo prolongado. La duración de acción es de ocho a 12 horas. Tanto el ungüento como las cápsulas y tabletas de liberación extendida se usan dos o tres veces al día para prevenir ataques de angina (profilaxis).

Nitroglicerina transdérmica

Esta nitroglicerina se halla en un parche adhesivo que se aplica en la espalda. La nitroglicerina se libera en forma lenta y uniforme en el torrente sanguíneo en un periodo de 24 horas. El uso transdérmico está indicado principalmente para prevención de la angina.

Nitroglicerina para infusión intravenosa

La nitroglicerina puede administrarse por vía intravenosa en situaciones de urgencia y quirúrgicas en el hospital.

Efectos adversos

Los principales efectos adversos de los nitritos y nitratos se relacionan con la acción vasodilatadora. Suele haber enrojecimiento cutáneo, mareo, cefalea, debilidad y desmayo. La presión arterial disminuye, y esta baja puede causar taquicardia refleja. Con el uso frecuente o excesivo, surge tolerancia, aunque hay cierto grado de controversia respecto de la importancia clínica de este efecto.

Los nitritos y nitratos se contraindican en pacientes con glaucoma, debido a que la vasodilatación aumenta la presión intraocular. En dosis más altas, estos medicamentos oxidan la hemoglobina a methemoglobina, que no transporta oxígeno. Por consiguiente, la sangre transporta menos oxígeno y pueden suscitarse síntomas de hipoxia o anemia.

Instrucciones para el paciente

Debido a que los ataques de angina son imprevisibles, es importante que el paciente lleve en todo momento consigo el medicamento recetado. La nitroglicerina es volátil y las tabletas pierden potencia si se exponen al aire o la luz. Por lo tanto, es importante llevarlas en contenedores herméticos y resistentes a la luz. También es práctica estándar no usar las tabletas de más de seis meses de antigüedad, ya que pueden tener una pérdida considerable de potencia.

Es necesario indicar al paciente que, en caso de angina, debe sentarse, colocar una tableta de nitroglicerina bajo la lengua, y permitir que ésta se disuelva sin deglutirla. Debe haber alivio a los cinco minutos. De no ser así después de tres tabletas, es importante notificar al médico o solicitar asistencia médica.

El paciente debe estar consciente de los efectos secundarios comunes, como enrojecimiento cutáneo, cefalea y mareo. Se le debe aconsejar que se recueste si se siente débil. Estos efectos son esperados y sólo duran unos cuantos minutos. El paciente debe estar también atento a las actividades que causan angina (exceso de esfuerzo, alteración emocional o comer en exceso) y tratar de evitar estas situaciones, de ser posible.

Bloqueadores beta-adrenérgicos

Los beta bloqueadores antagonizan o revierten los efectos de la activación simpática ocasionada por el ejercicio y otros esfuerzos físicos o mentales. La estimulación simpática (receptores beta-1) en el corazón incrementa la frecuencia cardiaca, la fuerza de las contracciones del miocardio y el consumo de oxígeno. La acción terapéutica de los beta bloqueadores en el tratamiento de la angina, radica en la capacidad de estos medicamentos de disminuir la frecuencia cardiaca y la fuerza de las contracciones. Estos cambios reducen el trabajo del corazón y, por lo tanto, el consumo de oxígeno. A menudo esta reducción evita la isquemia miocárdica y el dolor.

Los beta bloqueadores se indican para el tratamiento a largo plazo (crónico) de la angina de pecho. Los pacientes que toman estos fármacos suelen tener ataques de angina menos frecuentes, o demora en el inicio de dolor durante el esfuerzo físico. Esto significa que ha aumentado la capacidad de trabajo o de tolerancia al ejercicio. El propranolol es el bloqueador beta con la historia más larga de uso, pero hay numerosos beta bloqueadores disponibles y se ha demostrado que la mayor parte de ellos son igualmente eficaces para tratar la angina (véase el capítulo 6, cuadro 6:5, para un resumen de beta bloqueadores). La dosis ordinaria de propranolol es de 10 a 90 mg por vía oral, dos, tres o cuatro veces al día, según el paciente y la gravedad de la enfermedad.

En pacientes que requieren más de un medicamento para el control de la angina se usa también propranolol en combinación con nitratos. En el capítulo 6 se presenta información sobre los efectos adversos del propranolol y de otros beta bloqueadores.

Antagonistas del calcio

Mecanismo de acción

Los antagonistas del calcio, que interfieren con el movimiento de los iones de calcio a través de las membranas celulares, conforman la clase más nueva de medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la angina de pecho. La contracción del músculo liso vascular depende en gran medida del influjo de calcio (movimiento de un sitio extracelular a uno intracelular), que en condiciones normales ocurre durante la despolarización de la membrana (potencial de acción) del músculo liso. Los medicamentos que inhiben el influjo de calcio reducen el tono vascular y producen un efecto vasodilatador. Como se mencionó con respecto de los nitritos y nitratos, la vasodilatación disminuye el retorno venoso y la presión arterial, y esto aminora a su vez el trabajo cardiaco y el consumo de oxígeno. Además, los antagonistas de calcio han mostrado dilatar las arterias coronarias más grandes, con lo cual se incrementa el flujo sanguíneo coronario.

Verapamilo

El verapamilo se usa ampliamente para tratar las arritmias supraventriculares (véase capítulo 23). Asimismo, sus propiedades vasodilatadoras permiten que se le considere para el tratamiento de la angina. Debido a sus efectos prominentes en el corazón, este medicamento también disminuye la frecuencia cardiaca y la fuerza de la contracción miocárdica, acciones que reducen el trabajo cardiaco, aunque también el funcionamiento del corazón si la dosis es demasiado elevada.

Diltiazem

El diltiazem causa menos efectos en el corazón que el verapamilo, ya que por lo general sólo reduce ligeramente la frecuencia cardiaca. El diltiazem es un vasodilatador de las arterias coronarias y suele causar una baja modesta de la presión arterial.

Nifedipina

La nifedipina tiene efectos menores de la frecuencia cardiaca y la contracción del miocardio, pero es un vasodilatador muy potente y reduce la presión arterial.

Nicardipina

La nicardipina es similar a la nifedipina en que sus principales efectos farmacológicos son la vasodilatación y relajación del espasmo de las arterias coronarias.

Otros antagonistas del calcio

Amlodipina, bepridil, felodipina e isradipina son antagonistas del calcio más recientes. Con excepción del bepridil, todos tienen acción similar y su perfil de efectos adversos es semejante al de la nifedipina. El bepridil puede hacer lenta la frecuencia cardiaca y también posee propiedades antiarrítmicas. Las principales reservas para usarlo son su potencial de producir arritmias cardiacas graves. Los usos del bepridil se limitan a pacientes que no responden a otros tratamientos.

Efectos adversos

Los efectos adversos comunes de los antagonistas del calcio son cefalea, enrojecimiento facial, mareo, hipotensión y alteraciones gastrointestinales menores. El estreñimiento es uno de los efectos secundarios más comunes del verapamilo. Debido a que nifedipina, nicardipina y otros medicamentos relacionados son vasodilatadores potentes, también pueden causar taquicardia refleja si la presión arterial desciende por debajo de lo normal. El verapamilo y el diltiazem pueden desacelerar la frecuencia cardiaca y ocasionar signos de depresión cardiaca que dan por resultado insuficiencia cardiaca congestiva.

Indicaciones clínicas para antianginosos

Los nitratos, beta bloqueadores y antagonistas del calcio se usan ampliamente para el control de la angina por esfuerzo, en tanto que los antagonistas del calcio son los fármacos preferidos para el tratamiento de la angina vasoespástica. Es posible hacer varias terapias de combinación con las tres clases de antianginosos. La contraindicación principal para el tratamiento de combinación es con los bloqueadores beta y los antagonistas del calcio (verapamilo y diltiazem), que juntos pueden causar depresión cardiaca excesiva.



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Vigilar los signos vitales cuando se administren estos medicamentos durante el tratamiento de angina aguda.

Instruir al paciente cómo administrarse por sí mismo la nitroglicerina sublingual o formulaciones similares.

Explicar al paciente los efectos secundarios comunes de los medicamentos que dilatan vasos sanguíneos: mareos, cefalea, enrojecimiento, debilitamiento, náuseas.

Indicar al paciente que informe cambios excesivos de la presión arterial y el pulso, u otros cambios importantes.

Explicar al paciente la importancia del control de peso, dietas bajas en grasas y colesterol, eliminar el tabaquismo y, si el médico lo aprueba, hacer ejercicio.

Ayudar al paciente a identificar las situaciones o tensiones que precipitan la angina y establecer mecanismos para evitarla.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Cuáles son los dos principales tipos de angina de pecho? ¿En qué difieren? _____

2. Escriba un breve párrafo en el que utilice los siguientes términos: *arterias coronarias, aterosclerosis, angina de pecho, angina por esfuerzo* y *angina vasoespástica*. _____

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Cuál es el mecanismo de acción de los nitritos y nitratos? _____

2. ¿Cuáles son las diferentes vías de administración de la nitroglicerina? ¿Cuándo se indica cada una? _____

3. Explique el mecanismo de acción del propranolol en el tratamiento de la angina. _____

4. ¿Cuál es el efecto de los antagonistas del calcio en el músculo liso vascular? _____

5. Compare los efectos adversos de los nitratos y de los antagonistas del calcio. _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. En la valoración de la tarde que hace de sus pacientes en la unidad de cardiología, pregunta al Sr. Heredia si tuvo movimiento intestinal el día de hoy. El paciente responde que no lo ha tenido en tres días. Al revisar el expediente, observa que hace cuatro días, al ingresar, se inició al paciente con administración de *Lasix*, el parche *Transderm-Nitro*, verapamilo y un complemento de potasio.
   a. ¿Cuál es el medicamento que probablemente esté causando el estreñimiento? _____
   b. ¿Qué aconsejaría usted al paciente? _____

2. Al ingresar a la unidad de cardiología, la Sra. González comenzó a tomar recientemente *Procardia* y *Nitro-bid*. También recientemente se le permitió levantarse de la cama. ¿Usted qué le aconsejaría?

3. Indique a la Sra. Suárez (o a uno de sus compañeros de curso) cuál es el procedimiento adecuado para administrar nitroglicerina sublingual. ¿Qué debe hacer si la primera tableta no proporciona alivio? ¿La segunda? ¿La tercera?

4. Prepare una breve presentación oral para un paciente nuevo con angina en que describa las diversas modalidades no farmacológicas que son importantes para el control de la misma.

Conexión en Internet

Entre a la página de **MedicineNet** (http://www.medicinenet.com). Bajo *Diseases and Treatment* ("Enfermedades y tratamiento"), resalte la letra "A" y haga clic en *Angina* para explorar las causas y tratamiento de esta cardiopatía común.

Lecturas adicionales

Custer, B. G. 2002. Management of acute myocardial infarction. *Physician Assistant* 26 (5):44.

How reliable is ischemia as a prognostic indicator. 1997. *Emergency Medicine* 29 (6):34.

Lazzara, D., and Sellergren, C. 1996. Chest pain emergencies. Making the right call when the pressure is on. *Nursing* 26 (11):42.

Miracle, V. 1995. Assessing chest pain. *Nursing* 25 (2):51.

parte

5

Farmacología de los sistemas renal y vascular

Capítulo 25

Diuréticos

Fisiología renal
Estados relacionados con la disfunción renal
Diuréticos osmóticos
Inhibidores de la anhidrasa carbónica
Diuréticos tiacídicos y semejantes a la tiacida
Diuréticos de ácido orgánico
Diuréticos que conservan el potasio
Diuréticos diversos
Consideraciones especiales
Interacciones e incompatibilidades farmacológicas
Sobredosis

Capítulo 26

Antihipertensivos

Factores fisiológicos que controlan la presión arterial
Terapéutica antihipertensiva

Capítulo 27

Anticoagulantes y coagulantes

Coagulación
Mecanismo de acción anticoagulante
Control de la coagulación
Enzimas trombolíticas
Coagulantes/hemostáticos

Capítulo 28

Nutrición y tratamiento

Sustancias nutritivas
Vitaminas
Vitaminas liposolubles
Vitaminas hidrosolubles
Agua corporal
Minerales

Capítulo 29

Hipolipidémicos

Metabolismo hepático y lipoproteínas
Control de los niveles de lípidos en sangre
Secuestradores del ácido biliar
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa
Hipolipidémicos diversos
Indicaciones clínicas
Contraindicaciones
Interacciones farmacológicas

Capítulo 30

Antianémicos

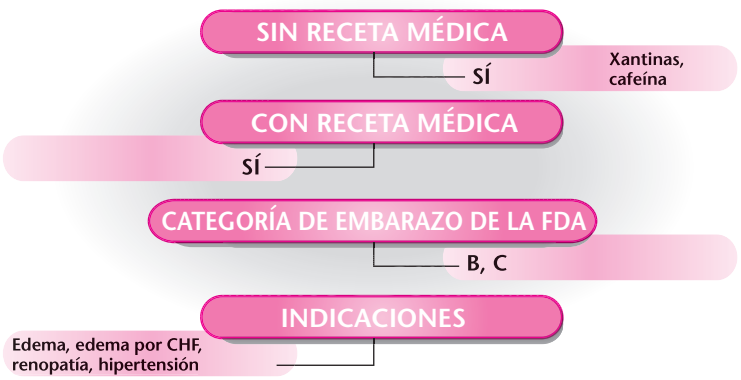
Causas de la anemia
Anemia ferropriva
Deficiencia de cianocobalamina
Deficiencia de ácido fólico
Eritropoyetina

capítulo

25

Diuréticos

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

acidificación: proceso que altera el pH a menos de 7.

acidosis: pH menor de 7.5 o estado en que los tejidos tienen relativamente más ácido, o más desechos de ácido, que lo normal.

alcalosis: pH mayor de 7.42 o estado en que los tejidos tienen menos ácido que lo normal.

anuria: estado en que no se produce orina.

contorneado: enroscado o doblado en sí mismo.

diuresis: estado que ocasiona que la orina se elimine, por lo general en grandes volúmenes.

extracelular: región fuera de la célula.

hipocloremia: nivel anormalmente bajo de iones de cloruro en circulación en la sangre.

hipopotasemia: nivel anormalmente bajo de iones de potasio en circulación en la sangre.

humor acuoso: líquido ocular, sustancia acuosa que se localiza detrás de la córnea del ojo y frente al cristalino.



Enfoque del capítulo

En este capítulo se describen los medicamentos que eliminan agua del cuerpo. Por lo general, el agua se excreta en la orina, junto con iones de sodio.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo, será capaz de:

- explicar el papel que desempeñan los riñones en la eliminación de agua
- describir la diferencia entre filtración renal y resorción renal
- identificar dos áreas de los túbulos renales en las que se conecta el transporte de sodio y agua
- explicar cómo la acción de los diuréticos osmóticos difiere de la de los diuréticos tiacídicos
- explicar qué sucede cuando un diurético se vuelve refractario
- describir los tres principales efectos secundarios de los diuréticos no refractarios

nefritis: inflamación o infección de los riñones.

oliguria: estado en que se producen cantidades muy pequeñas de orina.

productos de desecho metabólico: sustancias que se forman durante el proceso químico y que permiten que las células funcionen; el cuerpo suele eliminar estas sustancias.

refractario: incapaz de producir mayor respuesta, aunque se incremente la estimulación o la cantidad de medicamento.

resorción tubular: proceso en que las nefronas regresan a la sangre las sustancias sanguíneas (iones, nutrientes) que se filtraron de la sangre a los glomérulos.

secreción tubular: proceso en que las nefronas producen y liberan sustancias (iones, ácidos y bases) que facilitan la resorción de iones de sodio y mantienen el equilibrio acidobásico.

túbulo contorneado distal: parte de la nefrona más cercana al conducto de recolección.

túbulo contorneado proximal: parte de la nefrona más cercana al glomérulo.

uremia: acumulación de productos de desecho de nitrógeno (por ejemplo, urea) en la sangre.

INTRODUCCIÓN

Las principales funciones de los riñones son mantener el equilibrio hídrico, electrolítico y acidobásico. Para realizarlo, reciben una porción grande del gasto cardiaco (25%). Conforme la sangre fluye a través de los riñones, las sustancias se filtran constantemente de la sangre. Las moléculas grandes, como las proteínas plasmáticas, no pueden pasar a través de las membranas renales, de modo que sólo las moléculas pequeñas (iones, agua y glucosa) y los productos de desecho celular se eliminan de la sangre.

Sin embargo, para funcionar eficientemente, el cuerpo requiere de iones y agua. Por ejemplo, los electrólitos —sodio (Na^+), potasio (K^+) y cloruro (Cl^-)— preservan la estabilidad de las membranas celulares, en tanto que los iones bicarbonato (HCO_3^-) amortiguan la sangre para mantener el pH entre 7.34 y 7.42. Por consiguiente, los riñones deben resorber los elementos esenciales y eliminar los productos de desecho. Este equilibrio entre la resorción y la excreción renales da por resultado la formación de orina.

FISIOLOGÍA RENAL

La formación de orina es esencial para el funcionamiento normal del cuerpo, porque permite que la sangre resorba las sustancias nutritivas, el agua y los electrólitos necesarios. Por otra parte, los **productos de desecho metabólico** se eliminan del cuerpo a través de la orina. Estos procesos se llevan a cabo en las unidades funcionales de los riñones que se conocen como nefronas. Los riñones contienen millones de nefronas, y cada una está conformada por varios segmentos: el glomérulo, el **túbulo contorneado proximal** (*proximal convoluted tubule*, **PCT**), el asa de Henle, el **túbulo contorneado distal** (*distal convoluted tubule*, **DCT**) y el conducto de recolección (figura 25:1). La orina se produce en las nefronas mediante los procesos de filtración, resorción y secreción.

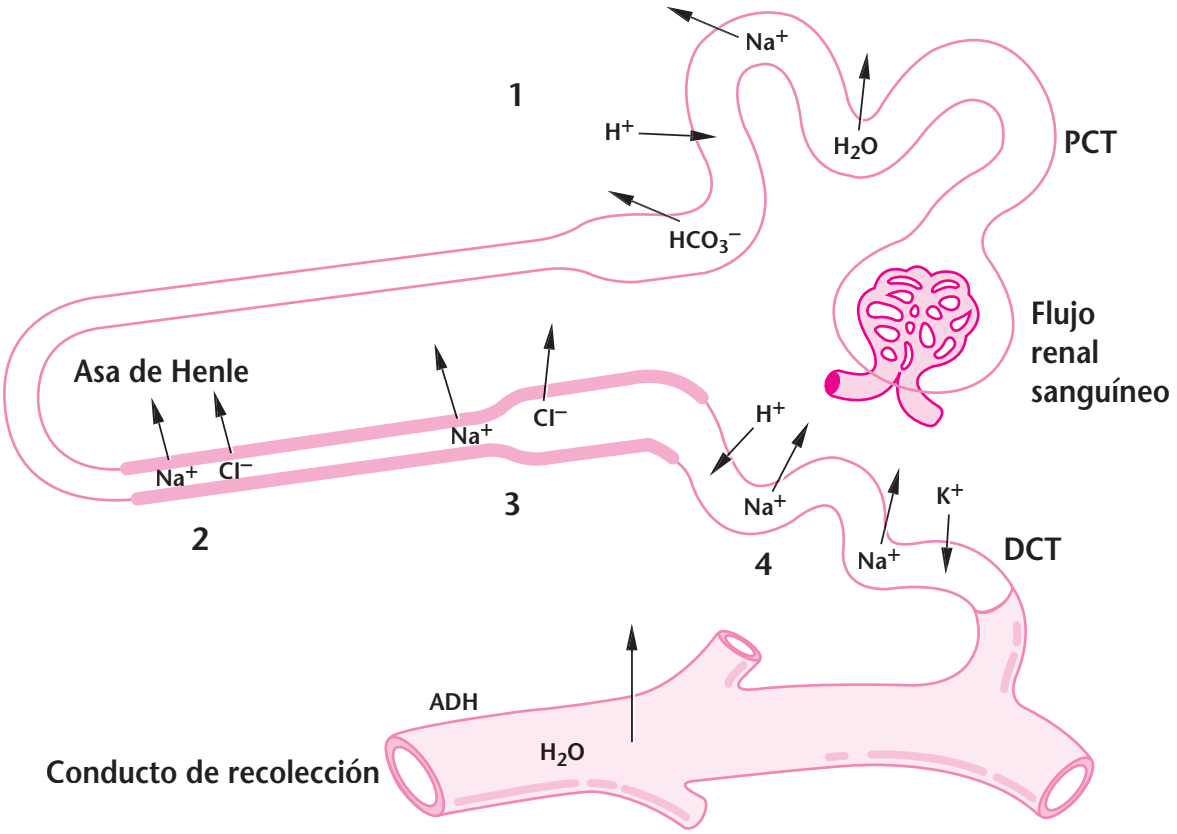
Filtración

La filtración de las sustancias de la sangre a las nefronas ocurre en el glomérulo. Los segmentos restantes (túbulos renales) intervienen en la resorción y secreción. El túbulo proximal, el asa de Henle y el túbulo distal contienen sistemas de transporte especializados que extraen iones de las nefronas y los transportan de regreso a la sangre (**resorción tubular**). Uno de los mecanismos más importantes de resorción tubular transporta iones de sodio a la circulación. Estos segmentos también secretan sustancias (iones, ácidos y bases) que facilitan la resorción de iones de sodio y mantienen el equilibrio acidobásico (**secreción tubular**).

Resorción tubular

La mayor parte de los iones y sustancias nutritivas que se filtran al glomérulo se resorben por los túbulos renales, que resorben tanto sodio como es posible (99%). Los iones de sodio son extremadamente importantes porque son los cationes principales (iones de carga positiva) en el líquido **extracelular**, y su gran concentración extracelular crea un gradiente osmótico que atrae moléculas de agua. Por consiguiente, el mecanismo renal

FIGURA 25:1 Sitios y mecanismo de resorción del sodio a lo largo de la nefrona



PCT = túbulo contorneado proximal
DCT = túbulo contorneado distal

para la conservación de agua (equilibrio) depende directamente de la resorción tubular de los iones de sodio.

Los iones de sodio son resorbidos a lo largo de la nefrona por dos mecanismos: intercambio de cationes y transporte de iones de cloruro (figura 25:1). En los túbulos contorneados proximal y distal, los iones de sodio (Na^+) se resorben a cambio de iones de hidrógeno (H^+). Estos últimos se producen en las células tubulares por acción de la enzima anhidrasa carbónica (*carbonic anhydrase*, CA). En presencia de esta enzima, el bióxido de carbono (CO_2) y el agua (H_2O) se combinan para formar ácido carbónico (H_2CO_3), el cual se descompone rápidamente en iones de hidrógeno (H^+) y de bicarbonato (HCO_3^-).

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrows H_2CO_3 \rightarrow HCO_3^- + H^+$$

Los túbulos proximales y distales secretan iones de hidrógeno a cambio de iones de sodio (véase la figura 25:1, sitios 1 y 4). A continuación, los iones de sodio y bicarbonato son transportados a la sangre.

Además del intercambio de iones de hidrógeno, los túbulos contorneados distales secretan iones de potasio (K^+) a cambio de sodio. La secreción de iones de potasio es controlada principalmente por la aldosterona mineralocorticoide suprarrenal. En estos túbulos hay receptores de aldosterona. Al interactuar con sus receptores, la aldosterona hace que los iones de potasio intracelular entren al líquido tubular (orina). Conforme se secretan iones de potasio, son resorbidos los iones de sodio (figura 25:1, sitio 4).

En el asa de Henle, los iones de sodio se resorben, pero no mediante un mecanismo de intercambio, sino que son resorbidos junto con iones de cloruro (Cl^-). En otras palabras, los iones de cloruro son resorbidos activamente, seguido de iones de sodio (figura 25:1, sitios 2 y 3).

Cuando los túbulos renales resorben iones de sodio a través de los mecanismos descritos, se establece un gradiente osmótico en la nefrona. Hay más iones de sodio presentes en la sangre, y menos de éstos presentes dentro de los túbulos renales. Por consiguiente, las moléculas de agua emigran hacia

los iones de sodio y la sangre (resorción de agua). El agua es resorbida principalmente dentro de los túbulos contorneados proximales y los conductos de recolección. Bajo la influencia de la hormona antidiurética de la hormona hipofisiaria (*antidiuretic hormone*, ADH), se abren los poros de los conductos de recolección y el agua se precipita hacia los iones de sodio. El resultado es que se retira agua de la orina, y el volumen de ésta se reduce. La resorción renal de sodio y agua mantiene el volumen de plasma y el equilibrio de agua.

Es importante comprender los mecanismos de resorción tubular de los iones de sodio, porque son la base de la acción diurética. Los diuréticos aumentan el flujo de orina (**diuresis**) al inhibir la resorción tubular renal de los iones de sodio y del agua.

Secreción tubular

Las principales funciones secretorias de las nefronas implican la secreción tubular de iones de hidrógeno, iones de potasio, ácidos débiles y bases débiles. Ya se mencionó parte del proceso de secreción tubular (intercambio de cationes), debido a que es resultado directo de la resorción de sodio. Sin embargo, la secreción tubular de iones de hidrógeno desempeña otro papel importante en la regulación del equilibrio acidobásico. Este efecto es posible a través de la **acidificación** de la orina (reducir el pH a menos de 7). Algunos mecanismos tubulares renales (el sistema de anhidrasa carbónica) mantienen el pH de la sangre entre 7.34 y 7.42, alterando el pH de la orina. Según se describió, el sistema de anhidrasa carbónica produce iones de hidrógeno (H^+) y iones de bicarbonato (HCO_3^-) a partir del CO_2 y el agua. El bicarbonato es transportado a la sangre, donde neutraliza (amortigua) los productos de desecho celulares, como el ácido láctico. El resultado es que el pH de la sangre se mantiene relativamente neutral mientras haya bicarbonato disponible. Al mismo tiempo, los iones de hidrógeno secretados en el líquido tubular renal acidifican la orina (a un pH entre 4 y 6). Cualquier estado que deteriore la producción renal de iones de hidrógeno y de bicarbonato altera el equilibrio acidobásico del cuerpo. Por ejemplo, la producción insuficiente de bicarbonato por inhibición de la anhidrasa carbónica produce **acidosis** metabólica.

Como parte de su función excretora, los túbulos renales tienen sistemas de transporte especializados que remueven los ácidos y las bases débiles de la sangre. El metabolismo celular normal produce ácidos débiles (ácido úrico) y bases débiles. Por lo general, estas sustancias son enviadas a los riñones para ser eliminadas. Los túbulos contorneados proximales secretan ácidos y bases débiles en la orina. Muchos medicamentos también son ácidos débiles (aspirina, barbitúricos y penicilina) o bases débiles (analgésicos opioides y antihistamínicos), que también son secretados en el líquido tubular a través de los túbulos contorneados proximales. Los productos metabólicos de desecho (ácidos y bases débiles) compiten por los mismos sitios de transporte que eliminan estos medicamentos. Esta competencia puede alterar la eliminación del medicamento y ocurrir, por ejemplo, acumulación en la sangre. Mientras los riñones continúen produciendo orina, la sangre quedará limpia de productos de desecho y sustancias tóxicas (medicamentosas).

Estados relacionados con la disfunción renal

El funcionamiento renal puede alterarse por renopatía o disfunción cardiovascular. Por lo general, la infección o inflamación de los tejidos renales (**nefritis**) reduce el funcionamiento renal, lo cual se observa en la glomerulonefritis y la pielonefritis. Por otra parte, los problemas circulatorios relacionados con la insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*, CHF), hipertensión y choque disminuyen el funcionamiento renal al reducir el flujo de sangre a los riñones. Tales trastornos circulatorios con frecuencia son lo suficientemente graves para ocasionar insuficiencia renal.

Ya sea que el tejido renal esté lesionado o que el flujo sanguíneo se reduzca, el resultado en última instancia es menor flujo de orina, menor volumen de orina (**oliguria**) o ninguna producción de orina (**anuria**). En consecuencia, la sangre no se filtra en forma adecuada y los productos tóxicos y los iones se acumulan. Tal acumulación puede ocasionar uremia, edema e hipertensión.

La **uremia** (toxemia) es la acumulación de productos de desecho nitrogenados en la sangre debido a deterioro de la filtración renal. La retención de líquido (agua) en el sistema circulatorio se acompaña de edema e hipertensión, por lo general a causa de insuficiente eliminación de sodio. El líquido se acumula en los espacios extracelulares del cuerpo cuando se retiene demasiado sodio en la circulación y el líquido tisular. Los iones de sodio en circulación crean un gradiente osmótico, que atrae las moléculas de agua a la circulación. Esta acción causa que el volumen de sangre se expanda, y con ello se incrementa la presión arterial (hipertensión). El mismo fenómeno sucede en caso de edema; es decir, la emigración de agua a los tejidos causa inflamación, sobre todo en las piernas y los pies. El aumento de la retención de líquido y la presión produce mayor tensión en el corazón y los riñones debilitados.

Indicaciones clínicas

Los diuréticos se usan principalmente en el tratamiento de la anuria, la hipertensión y el edema. Este último puede ser ocasionado por enfermedad aguda o crónica de un órgano (por ejemplo: CHF, cirrosis hepática) o inflamación localizada de tejidos específicos, como el cerebro, los ojos (glaucoma) y los riñones (nefritis). Mientras los riñones sean capaces de funcionar, la producción de orina y la eliminación renal del agua pueden estimularse al aumentar el flujo de sangre a los riñones o al disminuir la resorción renal de agua. Algunos diuréticos estimulan la producción de orina al incrementar la filtración glomerular, y otros reducen el exceso de líquido que se relaciona con hipertensión y edema al aminorar la resorción renal de sodio. Por consiguiente, la resorción de agua disminuye y el flujo de orina aumenta (diuresis).

Hay cinco principales clases de diuréticos: osmóticos; inhibidores de la anhidrasa carbónica; tiacídicos y compuestos similares a los tiacídicos; de ácido orgánico, y conservadores de potasio (cuadro 25:1). Cada uno produce diuresis al inhibir la resorción de iones de agua y sodio en los riñones. Sin embargo, estos medicamentos inhiben la resorción en diferentes sitios a lo largo de las nefronas. Por tanto, la intensidad de la diuresis varía con cada clase de medicamento. En términos generales, la intensidad de la diuresis depende del grado en el que se eliminen iones de sodio en la orina.

Diuréticos osmóticos

Los diuréticos osmóticos son compuestos que los glomérulos filtran, pero que los túbulos renales no resorben.

Mecanismo de acción

Debido a que estos medicamentos no atraviesan las membranas tubulares, los diuréticos osmóticos quedan atrapados en la luz tubular y crean un gradiente osmótico. Las moléculas de agua tienden a emigrar hacia las moléculas diuréticas. En consecuencia, esta agua no es resorbida y se elimina en la orina, junto con el diurético. Aunque la resorción de agua se inhibe, no hay alteración importante en la resorción de sodio. Por consiguiente, esta clase de diuréticos produce diuresis leve, sin alteración del equilibrio de electrólitos o acidobásico.

Indicaciones clínicas

El manitol es el diurético osmótico de uso más frecuente. En virtud de que no puede penetrar las membranas celulares, debe administrarse por vía IV (cuadro 25:2). Una vez que se encuentra en la circulación, actúa en forma osmótica, atrayendo líquido de los tejidos edematosos. La vía de administración y la baja intensidad de la diuresis producida limitan su uso clínico. Este medicamento se usa para estimular el flujo de orina en el tratamiento de anuria y oliguria antes de que se suscite daño renal irreversible. El manitol se indica para insuficiencia renal aguda o en cirugía cardiovascular, en la que el funcionamiento renal está gravemente comprometido. El aumento del flujo de orina también es útil en el tratamiento de toxicidad o sobredosis farmacológica. La diuresis inducida por manitol mantiene el funcionamiento renal y conserva el flujo de orina diluida, de modo que posibilita la excreción renal de la sustancia tóxica. El manitol también se utiliza para el tratamiento de edema cerebral y glaucoma. La inflamación localizada, el edema y la presión (intraocular, cerebral) pueden

CUADRO 25:1 Clases de diuréticos

CLASE	MEDICAMENTOS
Inhibidores de la anhidrasa carbónica	Acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida
Ácidos orgánicos (diuréticos de asa)	Bumetanida, ácido etacrínico, furosemida, torsemida
Osmóticos (luminales)	Glicerina, isosorbida, manitol, urea
Que conservan el potasio	Amilorida, espironolactona, triamtereno
Tiacídicos y similares a la tiacida	Bendroflumetiacida, bentiacida, clorotiacida, clortalidona, hidroclorotiacida, hidroflumetiacida, indapamida, meticlotiacida, metolazona, politiacida, quinetazona, triclormetiacida
Derivados de la xantina (ingredientes activos de productos que se expenden sin receta médica)	Cafeína, pamabrom, teobromina, teofilina

CUADRO 25:2 Usos y límite de dosis de diuréticos osmóticos e inhibidores de la anhidrasa carbónica

MEDICAMENTO	USO	DOSIS DE ADULTOS
Diuréticos osmóticos:		
glicerina	Reduce la presión intraocular, interrumpe los ataques agudos de glaucoma (glaucoma)	1 a 20 g/kg, PO, 1.5 h antes de cirugía
isosorbida	Reduce la presión intraocular, interrumpe los ataques agudos de glaucoma (glaucoma)	1.5 g/kg (1 a 3 g/kg), bid, qid
manitol	Oliguria	20 a 200 g en 24 h, solución 20%, IV
	Reduce la presión intracraneal o intraocular	1.5 a 2 mg/kg de solución 15, 20 o 25%, IV
	Eliminación de sustancias tóxicas	solución de 5 a 25% por infusión IV (máximo, 200 g)
	Irrigación urológica	solución 2.5%, IV
urea	Reduce la presión intracraneal o intraocular	solución 30% de infusión lenta IV (máximo, 120 g/día)
Inhibidores de la anhidrasa carbónica:		
acetazolamida	Edema, glaucoma, epilepsia	250 a 1 000 mg/día, PO, IV, en dosis dividida cada 4 h
diclorfenamida	Glaucoma	100 a 200 mg, PO, seguida de 100 mg cada 12 h, según se requiera; 25 a 50 mg qid, bid, tid para mantenimiento
metazolamida	Glaucoma	50 a 100 mg, PO, bid, tid

reducirse con manitol. Entre los diuréticos osmóticos en uso, el manitol y la urea se administran por vía intravenosa, en tanto que la glicerina y la isosorbida, que se administran por vía oral, producen diuresis hasta por seis horas.

Efectos adversos

Es de esperar que el manitol se administre bajo observación estrecha, de modo que se susciten pocos efectos adversos, entre los cuales los más comunes son náuseas, mareo, cefaleas y calosfríos. La reacción más grave es una extensión de su efecto osmótico en la circulación. El manitol puede ocasionar sobrecarga del funcionamiento cardiaco al incrementar el volumen plasmático (expansión). Este efecto es importante en personas con deterioro del funcionamiento cardiaco (CHF). Por consiguiente, no se recomienda para el tratamiento de edema crónico ocasionado por insuficiencia cardiovascular.

INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA

La acetazolamida es un diurético que aumenta la excreción de sodio y agua al inhibir la enzima anhidrasa carbónica. Como se explicó al inicio de este capítulo, esta enzima produce iones de hidrógeno y de bicarbonato a partir de CO_2 y agua, que es una reacción que ocurre en los túbulos contorneados proximal y distal (figura 25:1, sitios 1 y 4). La acetazolamida inhibe la acción de la anhidrasa carbónica, de modo que se produce muy poco hidrógeno y bicarbonato. Por consiguiente, ya no hay iones de hidrógeno disponibles para intercambiar con los de sodio (menor resorción de sodio) y los iones de sodio se eliminan en la orina, junto con mayor cantidad de agua.

Efectos renales adicionales

Debido a que el intercambio de iones de hidrógeno se bloquea, los túbulos contorneados distales intentan resorber iones de sodio, incrementando el intercambio de iones de potasio. El aumento de la secreción de iones de potasio causa mayor pérdida de potasio en la orina. Con el tiempo, esta pérdida ocasiona **hipopotasemia** (disminución de los iones de potasio en la sangre). La inhibición de anhidrasa carbónica no sólo inhibe la resorción de sodio y de agua, sino también afecta el equilibrio acidobásico del cuerpo. Debido a que la anhidrasa carbónica está inhibida, no se produce bicarbonato para amortiguar la sangre, lo cual da por resultado acidosis metabólica.

Vías de administración

La acetazolamida se absorbe adecuadamente después de la administración oral. No se metaboliza en el cuerpo, sino que se elimina totalmente a través de los riñones. Debido a que es un ácido débil, es secretada por los túbulos contorneados proximales en la orina.

Ante la presencia de acidosis metabólica, la eliminación de acetazolamida se incrementa, con reducción de la diuresis. La acetazolamida deja de producir diuresis en presencia de acidosis. Debido a que la acción farmacológica se inhibe cuando el equilibrio acidobásico se altera, la acetazolamida es un diurético **refractario**. El límite de dosis de la acetazolamida para el tratamiento de edema, glaucoma y epilepsia se presenta en el cuadro 25:2. En algunos casos, el paciente inicia con la dosis más baja y titulada en forma ascendente, hasta lograr resultados exitosos.

La administración intramuscular debe evitarse, porque la solución alcalina causa dolor al inyectarse. Sin embargo, cuando se requiere alivio rápido para reducir la presión ocular, el medicamento puede administrarse por vía intravenosa.

Indicaciones clínicas

Aunque produce diuresis adecuada, la acetazolamida ha sido sustituida en gran parte por otros diuréticos como tratamiento individual del edema. Cuando se usa, en la actualidad, es como complemento para el tratamiento de CHF o edema inducido por medicamento. Sin embargo, la acetazolamida todavía se utiliza por sus efectos en los tejidos oculares, ya que reduce la presión y el edema que se relacionan con el glaucoma crónico simple (de ángulo abierto) o de ángulo estrecho (cierre de ángulo), porque se forma líquido ocular (**humor acuoso**) mediante la acción de la anhidrasa carbónica. Por tanto, la acetazolamida inhibe la producción de humor acuoso y reduce la presión dolorosa. En el tratamiento del glaucoma, es posible que se elija la vía intravenosa de administración para garantizar la reducción rápida de la presión intraocular. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica se usan con medicamentos mióticos y osmóticos en pacientes con glaucoma crónico simple (de ángulo abierto).

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica también son útiles en el tratamiento de la epilepsia. Al parecer, la inducción de acidosis disminuye la actividad convulsiva en algunos estados epilépticos (convulsiones de ausencia típicas y no localizadas).

La acetazolamida tiene la distinción interesante de haber sido aprobada para el tratamiento del mal de montaña agudo, el cual es una respuesta al cambio significativo de altitud, que ocurre cuando el cuerpo no tiene tiempo adecuado para ajustarse al cambio en la atmósfera, como sucede a los alpinistas y al personal de operaciones de rescate y paramilitares. Las dosis de 500 a 1 000 mg/día, tomadas 48 horas antes y después del ascenso alivian los síntomas de deficiencia de oxígeno, debilidad muscular, calambres y cefaleas.

Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes que producen estos diuréticos incluyen somnolencia, anorexia, sufrimiento gastrointestinal (GI), cefalea, depresión, exantema alérgico y acidosis. También es posible que ocurran hipopotasemia e hiperuricemia. Esta última, que denota demasiado ácido úrico en la sangre por deterioro de la excreción de urato, únicamente suele ser un problema en personas con predisposición a la gota.

Contraindicaciones

Los pacientes que tienen acidosis metabólica debida a insuficiencia renal o acidosis respiratoria grave no deben recibir inhibidores de la anhidrasa carbónica, ya que estos medicamentos agravan el padecimiento. La terapéutica con acetazolamida debe evitarse en pacientes con glaucoma que presentan alteraciones renales, depresión mental o desequilibrio electrolítico.

Diuréticos tiacídicos y semejantes a la tiacida

La tiacida y los medicamentos similares a ésta forman el grupo más grande de diuréticos. Aunque no se relacionan en el plano químico, producen la misma acción farmacológica en los túbulos renales. Ambos grupos se administran por vía oral para lograr la respuesta diurética, y difieren entre sí sólo en potencia y duración de acción (véase el cuadro 25:3). Los medicamentos de mayor uso en esta clase incluyen la hidroflumetiacida, la clorotiacida, la clortalidona y la metolazona.

CUADRO 25:3 Dosis recomendadas de diuréticos tiacídicos y similares a la tiacida

MEDICAMENTO	DURACIÓN DE ACCIÓN	DOSIS ORAL DE ADULTOS
Tiacidas:		
bendroflumetiacida	6 a 12 h	2.5 a 5 mg/día
benztiacida	6 a 18 h	50 a 200 mg/día
clorotiacida	6 a 12 h	500 a 2 000 mg/día
hidroclorotiacida	6 a 12 h	25 a 200 mg/día
hidroflumetiacida	6 a 12 h	25 a 200 mg/día
meticlotiacida	24 h	2.5 a 10 mg/día
politiacida	24 a 48 h	1 a 4 mg/día
triclormetiacida	24 h	1 a 4 mg/día
Diuréticos similares a la tiacida:		
clortalidona	24 a 72 h	50 a 100 mg/día
indapamida	más de 36 h	2.5 a 5 mg/día
metolazona	12 a 24 h	5 a 20 mg/día
quinetazona	18 a 24 h	50 a 100 mg/día

Mecanismo de acción

Esta clase de diuréticos se sintetizó originalmente para producir un inhibidor potente de la anhidrasa carbónica que no causara acidosis. Sin embargo, estos diuréticos sólo son inhibidores débiles de dicha enzima, y producen diuresis, principalmente al inhibir el transporte de sodio en la porción distal de la nefrona. Esta inhibición origina pérdida considerable de sodio y agua, y da lugar a diuresis intensa (figura 25:1, sitio 3). La movilización potente de sodio hace que aumente la excreción de cloruro y potasio. En consecuencia, por lo general producen **alcalosis hipoclorémica** e **hipopotasemia**. Los diuréticos tiacídicos y similares a la tiacida no son refractarios. Mientras se administren de manera continua, se observará diuresis, aun en caso de alcalosis. Como extensión de su acción renal, se ha informado hiponatremia inducida por tiacida (nivel bajo de sodio) en pacientes de edad avanzada.

Efectos adversos

En virtud de que los tiacídicos y los diuréticos similares a la tiacida eliminan rápidamente agua y sodio del cuerpo, en ocasiones el volumen de plasma se reduce, causando que baje la presión arterial. Los pacientes que reciben estos diuréticos con frecuencia experimentan hipotensión ortostática, que es una baja súbita de la presión arterial cuando cambian rápidamente de la posición sedente a la posición vertical. Esta baja rápida produce mareo, atolondramiento y desmayo. Además de hipotensión, estos diuréticos también causan hipopotasemia, hiperuricemia e hiperglucemia. Esta última puede deberse a menor utilización de la glucosa. Debido a la movilización efectiva de eliminación electrolítica, no es de sorprender que el paciente tenga espasmos o calambres musculares, y tal efecto altera el nivel de azúcar en sangre en personas con diabetes mellitus. Asimismo, se ha informado de reacciones de hipersensibilidad con estos medicamentos, como exantema cutáneo, que también originan náuseas, diarrea, estreñimiento, anorexia, cefalea, impotencia y elevación de nitrógeno de la urea sanguínea o de los niveles de creatinina en suero. El espectro y la intensidad de los efectos adversos encontrados se relacionan con el estado de salud general del paciente. Reducir la dosis o interrumpir el tratamiento suele acabar con el efecto adverso.

Indicaciones clínicas

Aunque la tiacida y los diuréticos similares a ésta se usan ampliamente en el tratamiento de edema con hipertensión, pueden aliviar el edema por cualquier causa, incluso el crónico que acompaña a la CHF o renopatía. Estos diuréticos son en particular útiles en el tratamiento de hipertensión ligera a moderada, porque reducen el volumen de plasma y relajan el músculo liso vascular. Aunque la acción contra la hipertensión requiere de cuatro a seis semanas para establecerse, la acción diurética comienza de inmediato.

Diuréticos de ácido orgánico

La bumetanida, el ácido etacrínico, la furosemida y la torsemida son diuréticos de ácido orgánico o de asa (véase el cuadro 25:4). Estos medicamentos se conocen como diuréticos de asa porque estimulan la diuresis al inhibir el transporte de iones de sodio y cloruro en el asa de Henle, lo cual da por resultado gran pérdida de sodio, cloruro y agua. La diuresis intensa suele acompañarse de alcalosis hipoclorémica. Los diuréticos de ácido orgánico continúan produciendo y aumentando el flujo de orina, pese a los cambios acidobásicos. Por consiguiente, no son refractarios. Con estos diuréticos puede suscitarse hipopotasemia. No es raro que se añada furosemida o ácido etacrínico a otros regímenes con diuréticos, sobre todo metolazona. Esto produce una respuesta diurética sinergística y aumenta la oportunidad de que ocurran reacciones adversas.

Efectos adversos

Los efectos que producen los diuréticos de ácido orgánico son similares a los de los tiacídicos, e incluyen náuseas, hipotensión, hipopotasemia, hiperuricemia e hiperglucemia, además de que en algunos pacientes han ocasionado sordera tonal (ototoxicidad). No deben administrarse en conjunto con antibióticos aminoglucósidos (amikacina, kanamicina, neomicina o estreptomicina) porque pueden potenciar la ototoxicidad de los diuréticos de asa.

Indicaciones clínicas

Los diuréticos de ácido orgánico, que tienen mayor acción diurética que las tiacidas, se utilizan para aliviar el edema en pacientes que se han vuelto resistentes a los diuréticos tiacídicos. Los de ácido orgánico también son útiles en edema periférico grave y en edema pulmonar, cuando se necesita mayor actividad diurética. De otro modo, su uso primario es para reducir el edema relacionado con CHF, cirrosis hepática y renopatías. La administración parenteral se indica cuando se requiere una respuesta rápida o cuando hay deterioro en la absorción GI, lo cual hace que la administración oral no sea viable.

Diuréticos que conservan el potasio

En este tipo de diuréticos se incluyen amilorida, espironolactona y triamtereno (cuadro 25:4).

Mecanismo de acción

Después de administrarse por vía oral, estos medicamentos producen diuresis al inhibir la secreción de potasio en los túbulos contorneados distales (figura 25-1, sitio 4), y la espironolactona bloquea a los receptores de aldosterona que se localizan en estos túbulos. Debido a que estos receptores controlan parcialmente la secreción de potasio, la espironolactona inhibe el intercambio por sodio. Aunque no son antagonistas de la aldosterona, la amilorida y el triamtereno, al alterar las membranas de los túbulos contorsionados distales, inhiben la resorción de sodio, de modo que no se secreta potasio. Estos tres medicamentos producen diuresis ligera, sin inducir cambios electrolíticos o alteraciones acidobásicas.

Efectos adversos

Los efectos secundarios que se relacionan con amilorida, espironolactona y triamtereno incluyen náuseas, diarrea e hiperpotasemia, aunque la espironolactona y el triamtereno también pueden originar ginecomastia. A diferencia de otros diuréticos, los que conservan el potasio estimulan la retención de potasio en la sangre (hiperpotasemia). Este efecto por lo general se observa en pacientes con deterioro del funcionamiento renal o en diabéticos. Sin embargo, la incidencia de hiperpotasemia se reduce al mínimo en personas que reciben espironolactona y triamtereno, ya que estos medicamentos rara vez se administran solos. Los diuréticos que no afectan al potasio se utilizan principalmente como complemento en el tratamiento con tiacida o diuréticos de asa. La amilorida, la espironolactona y el triamtereno inhiben la hipopotasemia que producen otros diuréticos potentes, y por ello estos tres medicamentos conservan el potasio.

Indicaciones clínicas

Los diuréticos que no afectan el potasio son útiles en el tratamiento del edema cuando se combinan con

CUADRO 25:4 Usos y dosis de los diuréticos de ácidos orgánicos y que conservan el potasio

MEDICAMENTOS	DURACIÓN DE ACCIÓN EN DOSIS ORALES	USO	DOSIS ORAL DE ADULTOS
Ácidos orgánicos (diuréticos de asa):			
bumetanida	4 a 6 h	Edema relacionado con insuficiencia cardiaca congestiva, renopatía o cirrosis hepática y síndrome nefrótico; tratamiento a corto plazo de ascitis	0.5 a 10 mg/día
ácido etacrínico	6 a 8 h		50 a 200 mg/día, > 200 mg/día para pacientes refractarios
furosemida	6 a 8 h	También se usa en el tratamiento de la hipertensión y edema pulmonar agudo	20 a 80 mg/día
torsemida	6 a 8 h	Igual que para la cirrosis con ácido etacrínico	10 a 20 mg/día 5 a 10 mg/día
Diuréticos que conservan el potasio:			
amilorida	24 h	Hipertensión	5 a 20 mg/día
		Terapia complementaria con tiacida o diuréticos de asa en insuficiencia cardiaca congestiva, para restaurar el potasio en pacientes hipopotasémicos; previene la hipopotasemia	
espironolactona	48 a 72 h	Hipertensión	50 a 100 mg/día
		Edema	50 a 100 mg/día
		Hiperaldosteronismo, hipopotasemia	100 a 400 mg/día
espironolactona (50 mg) e hidroclorotiacida (50 mg)	48 a 72 h	Hiperaldosteronismo, edema, hipertensión	50 a 200 mg/día (1 a 4 tabletas/día)
triamtereno	12 a 16 h	Edema, hipertensión	100 a 200 mg/día

diuréticos tiacídicos y de asa. Suelen utilizarse para controlar la depleción de potasio en pacientes que no toleran complementos orales de potasio (véase "Consideraciones especiales"). La espironolactona también se usa en el hiperaldosteronismo primario para reducir la pérdida de potasio.

Diuréticos diversos

Los derivados de la xantina (cafeína, pamabrom, teobromina y teofilina) son medicamentos naturales que producen una respuesta diurética ligera al estimular el flujo de orina, aumentando el flujo sanguíneo a través de los riñones, lo cual incrementa la tasa de filtración glomerular y la formación de orina. En la mayor parte de los casos, los diuréticos de xantina se utilizan en combinación con otros diuréticos. Los efectos secundarios con los que se relacionan incluyen estimulación del SNC, hipotensión y cefalea. La cafeína es el ingrediente activo de los diuréticos que se expenden sin receta médica.

Consideraciones especiales

Con el uso crónico, la mayor parte de los diuréticos, sobre todo los más potentes, producen cambio del equilibrio electrolítico y acidobásico. Por consiguiente, es necesario vigilar en forma periódica los electrólitos en suero para seguir los efectos de los diuréticos. El nivel de potasio en suero es de particular importancia porque los cambios en el potasio pueden alterar el funcionamiento cardiovascular y el del músculo esquelético. La depleción de potasio

(hipopotasemia) produce debilidad muscular, fatiga y arritmias cardiacas.

Hipopotasemia

Las estimaciones clínicas de la hipopotasemia inducida por diuréticos varían de 10 a 40% de los pacientes que reciben terapia diurética en forma crónica. Para evitar la reducción de potasio, o hipopotasemia por diuréticos potentes, se anima al paciente a seguir un programa de complementos. El jugo de naranja y los plátanos proporcionan una cantidad grande de potasio en la dieta, y deben comerse diariamente para compensar la pérdida de potasio inducida por diuréticos. Entre otros alimentos que se consideran ricos en potasio se encuentran dátiles, higos, ciruelas, duraznos, pasas, camote y papa blanca, así como jugos de toronja y de ciruela.

En casos de edema grave, que requieren tratamiento más fuerte con diuréticos, es posible que se necesiten complementos orales de sal de potasio (*K-Lyte* o *Slow-K*). Estos complementos suelen producir irritación GI, que reduce el acatamiento del paciente. Por consiguiente, los diuréticos que conservan potasio son útiles como medicamentos complementarios para reducir el agotamiento de potasio durante el tratamiento con diuréticos.

Hipotensión ortostática y deshidratación

En virtud de que los diuréticos eliminan la sal y el agua de la circulación, la presión arterial puede alterarse y ocasionar hipotensión ortostática. Debe advertirse a los pacientes que toman diuréticos de los cambios potenciales de la presión arterial, ya que la hipotensión produce mareos y desmayo. Es importante vigilar periódicamente los signos vitales para seguir los efectos en la circulación y la presión arterial.

A menudo, el uso de diuréticos tiene por objeto reducir el nivel de sodio en la sangre. Por lo tanto, muchos pacientes que reciben estos medicamentos también deben restringir el consumo de sodio en la dieta. A medida que aumenta la frecuencia de la micción, se registra el volumen de orina para determinar la eficacia del diurético. En ocasiones, los diuréticos potentes dan por resultado pérdida ponderal y deshidratación debido a la intensa eliminación de agua del cuerpo.

Control de la glucosa sanguínea

Es necesario revisar, de manera periódica, los niveles de glucosa en sangre en los pacientes diabéticos que requieren terapia diurética a largo plazo. Algunas veces los pacientes sensibles a la sulfonamida presentan reacciones alérgicas a la furosemida o a los diuréticos tiacídicos.

Interacciones e incompatibilidades farmacológicas

Los diuréticos intervienen en diversas interacciones farmacológicas porque se unen a las proteínas plasmáticas, alteran el equilibrio acidobásico y estimulan la excreción renal. La interacción más importante es la potenciación de la toxicidad por *Digitalis*. Los diuréticos suelen usarse en combinación con glucósidos cardiacos (*Digitalis*) en el tratamiento de la CHF. La hipopotasemia inducida por diuréticos incrementa el efecto tóxico de *Digitalis* en el miocardio, lo cual produce arritmias. En consecuencia, es importante mantener el equilibrio de potasio durante el tratamiento con diuréticos. Otra interacción importante se presenta cuando los diuréticos se usan de manera concomitante con el litio, ya que los diuréticos aminoran la eliminación renal del litio, con lo cual se incrementa el riesgo de toxicidad por este elemento.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica potencian la depleción de potasio en presencia de corticosteroides y aumentan la eliminación de medicamentos ácidos.

El alcohol, los antihipertensivos, los barbitúricos y los analgésicos opioides incrementan la posibilidad de hipotensión ortostática cuando se toman con diuréticos potentes, como las tiacidas y los ácidos orgánicos. La diazoxacida potencia la hipotensión, la hiperglucemia y la hiperuricemia cuando se toma con diuréticos tiacídicos.

Los antibióticos aminoglucósidos potencian la ototoxicidad con los diuréticos de ácidos orgánicos.

Algunos diuréticos se preparan como soluciones para administración parenteral. Por lo general, la vía intramuscular se relaciona con dolor o irritación local, de modo que la inyección IV o la infusión IV es la vía parenteral de elección. Debido a que los diuréticos se administran lentamente a través de la sonda de una infusión, es importante evitar mezclar soluciones que causarán incompatibilidad farmacológica, la cual se relaciona con precipitación del medicamento, formación de complejos o decoloración de la solución, cualesquiera de los que alteran la actividad o potencial total del fármaco. Se ha informado que el manitol, la clorotiacida, el ácido etacrínico y la furosemida son incompatibles con soluciones o infusiones específicas.

El manitol no debe mezclarse con sangre entera por la posibilidad de aglutinación. El premezclado anticipado de manitol y cisplatino (medicamento antineoplásico) puede dar por resultado la formación de complejos. Se ha señalado que la clorotiacida es incompatible cuando se mezcla en solución con amikacina, clorpromacina, codeína, insulina, metadona, morfina, procaína, prometacina,

estreptomicina, tetraciclina y vancomicina. El ácido etacrínico ha mostrado ser incompatible con soluciones de medicamentos que tienen un pH final menor de 5 y nunca deben mezclarse con sangre entera para infusión. La furosemida puede precipitarse si se combina con soluciones de ácido ascórbico, epinefrina, norepinefrina o tetraciclina.

Sobredosis

Los diuréticos exageran sus efectos clínicos cuando la exposición a la dosis es mayor que la que se requiere terapéuticamente. La depleción del volumen plasmático contribuye a hipotensión, mareo y somnolencia. La deficiencia de electrólitos genera confusión, debilidad muscular y alteraciones gastrointestinales. No hay antídoto para ningún diurético. Por ello se requiere lavado gástrico y vómito, mientras se mantiene la hidratación y el equilibrio electrolítico por vía parenteral, y apoyo respiratorio según sea necesario.



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

El término *diurético*, o "píldora de agua", es tan conocido para los pacientes, que quizá sea prudente recordarles lo potentes que son estos medicamentos. Algunos efectos desagradables pueden ser molestos, pero no justifican la interrupción del tratamiento, en tanto que otras acciones requieren de atención médica. La actividad de los diuréticos comienza de inmediato, de modo que las pastillas deben tomarse temprano por la mañana para reducir al mínimo la urgencia urinaria (nicturia) durante el sueño. El medicamento debe tomarse como se recete, "aun si el paciente se siente bien". El peso corporal debe evaluarse periódicamente (incluso todos los días), sobre todo en ancianos, que son en particular susceptibles a diuresis excesiva.

Administración del medicamento

Se aconseja a los pacientes que presenten malestar GI después de tomar diuréticos orales que ingieran el medicamento con alimentos o leche.

Instrucciones para el paciente

El alcohol debe evitarse cuando se toman diuréticos —incluso cuando se toman las fórmulas que se expenden sin receta médica para resfriado o gripe y tos, y fiebre del heno— ya que se potencian deshidratación, somnolencia y mareos, lo cual es posible que ocurra con los diuréticos.

El paciente diabético quizás experimente un cambio de sus niveles de azúcar en sangre en la vigilancia en casa, o en la prueba de glucosa. Si está en consulta con otro médico o especialista (diabetólogo, endocrinólogo) por diabetes, se le debe recordar que añada el diurético a sus antecedentes farmacológicos.

No es necesario un ajuste especial de dosis para el paciente de edad avanzada. Sin embargo, se le debe aconsejar que al levantarse de la cama o la silla se mueva con lentitud, debido a la hipotensión ortostática.

En algunos casos, con el triamtereno se suscita fotosensibilidad. Es necesario aconsejar al paciente a evitar durante el tratamiento exposición innecesaria a la luz solar.

Notificar al médico

El paciente debe notificar al médico si hay dolor, debilidad o calambres musculares, náuseas, vómito, diarrea o palpitaciones.

El dolor articular repentino debe notificarse de inmediato al médico para evaluación adicional, ya que podría ser indicativo de gota incipiente.

Uso en el embarazo

Los medicamentos de esta clase han recibido la categoría B o C del embarazo por parte de la Food and Drug Administration (FDA). Sin embargo, la seguridad de su uso durante el embarazo no se ha establecido. El uso sistemático de diurético durante el embarazo normal es inadecuado, y no es útil para el tratamiento de toxemia. Sólo se indica en el embarazo cuando los trastornos subyacentes de la paciente, como CHF o renopatía, justifican el tratamiento. Estos medicamentos atraviesan la barrera placentaria y afectan al feto, de modo que sólo deben utilizarse cuando se necesiten claramente y cuando los beneficios potenciales sean mayores que los riesgos.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Compare los términos *resorción tubular* y *secreción tubular*. _____

_____

_____

2. ¿Qué se quiere decir con el término *refractario*? _____

_____

_____

3. Explique la diferencia entre los términos *acidosis* y *alcalosis*. _____

_____

_____

Relacione la descripción en la columna izquierda con el término adecuado de la columna derecha.

___ **4.**	Estado en que no se produce orina.	a. anuria
___ **5.**	Sustancia acuosa detrás de la córnea del ojo y frente al cristalino.	b. humor acuoso
___ **6.**	Inflamación o infección de los riñones.	c. diuresis
___ **7.**	Estado que ocasiona la producción de cantidades muy pequeñas de orina.	d. nefritis
___ **8.**	Acumulación de urea en la sangre.	e. oliguria
___ **9.**	Estado que ocasiona que se elimine un volumen grande de orina.	f. uremia

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Cuáles son las principales funciones de los riñones? _____

_____

_____

2. Describa el mecanismo de resorción de sodio a partir de los túbulos renales. _____

_____

_____

3. ¿Cuál es el mecanismo de acción de la mayor parte de los diuréticos? _____

_____

_____

4. ¿En qué difiere el mecanismo de acción de los diuréticos osmóticos del de otros diuréticos? _____

_____

_____

5. ¿Cómo produce la acetazolamida acidosis metabólica? _____

_____

_____

6. ¿Cuáles efectos adversos son comunes a la tiacida y a los diuréticos de ácido orgánico? _____

7. ¿Cómo afectan la amilorida, la espironolactona y el triamtereno la secreción de potasio por los túbulos contorneados distales?

8. ¿Cuándo deben usarse los diuréticos? ¿Por qué son útiles para el tratamiento de la hipertensión?



Conexión en Internet

Entre a la página http://www.healthnet.com. En el cuadro de búsqueda escriba *blood pressure* (presión arterial), *edema* o *diuretics* para obtener una serie de títulos.

Haga clic en *Women Matter* ("Las mujeres importan") para revisar desde la perspectiva femenina los trastornos y las enfermedades sobre apoplejía y cardiopatía, y para familiarizarse con la relación entre presión arterial elevada y apoplejía.

Otro sitio de Internet que mantiene la Asociación Estadounidense de Médicos Familiares www.aafp.org proporciona volantes de información para pacientes y capacidad de búsqueda en línea para el uso de diuréticos, en *Treatment of Edema and Congestive Heart Failure* ("Tratamiento de edema e insuficiencia cardiaca congestiva"). En la página de la AAFP, haga clic en la parte superior para entrar a *Patient Information Handouts* ("Volantes de información para pacientes"). A continuación, elija una de las categorías, por ejemplo, *Circulatory System*, para llegar a *Information from Your Family Practitioner* ("Información de su médico familiar").

En la página principal de la AAFP, escriba *Diuretic Use* ("Uso de diuréticos") en el cuadro de búsqueda. Revise la lista de sinopsis que se presenta, y elija *Low-Dose Combination Therapy in Hypertension* ("Terapia de combinación de dosis baja en hipertensión") o *Diuretic Therapy for Older Patients with Type II Diabetes* ("Terapia con diuréticos para pacientes de edad mayor que tienen diabetes tipo II").

Lecturas adicionales

Holomb, S. S. 1997. Understanding the ins and outs of diuretic therapy. *Nursing* 27 (2):34.

Hoyt, R. E. 2001. Reducing readmissions for congestive heart failure. *American Family Physician* 63 (3): 1593.

Margo, K. 2001. Spironolactone in left-sided heart failure: How does it fit in? *American Family Physician* 64 (8): 1393.

Novak, G. D. 1995. New agents in the treatment of glaucoma. *Ophthalmology World News* 1 (2):1.

Rosholm, J. U. 2002. Hyponatraemia in very old nonhospitalized people: Association with drug use. *Drugs Aging* 19 (9): 685.

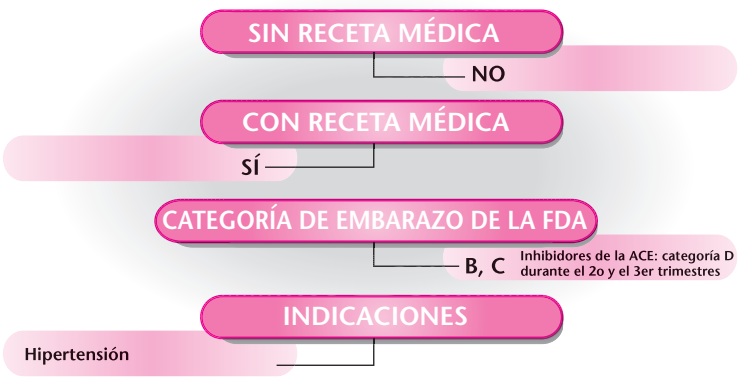
Weiss, R. 2002. Changing patterns of initial drug therapy for the treatment of hypertension in a Medicaid population, 1997–2000. *Clinical Therapeutics* 24 (9): 1451.

capítulo

26

ANTIHIPERTENSIVOS

CLASE DE MEDICAMENTOS DE UN VISTAZO



Términos clave

aldosterona: hormona que se libera de la corteza suprarrenal y que produce retención de sodio.

angiotensina: vasoconstrictor potente.

frecuencia cardiaca (HR): número de latidos por minuto.

gasto cardiaco (CO): cantidad de sangre que bombea el corazón por minuto.

hipertensión: presión arterial que se eleva anormalmente.

hipertensión esencial: forma principal de hipertensión, cuya causa se desconoce.

hipertensión maligna: estado de crisis hipertensiva cuando la presión arterial es superior a 210/120.

hipertensión secundaria: forma de hipertensión cuya causa se conoce.

inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE): medicamento que inhibe la formación de angiotensina.



ENFOQUE DEL CAPÍTULO

Para el tratamiento de la hipertensión se usan muchas clases de medicamentos con efectos farmacológicos y resultados adversos importantes. En este capítulo se explican los factores fisiológicos que intervienen en la hipertensión y el efecto de los medicamentos en estos factores. También se describe la farmacología de los medicamentos que se usan para controlar la hipertensión.

OBJETIVOS DEL CAPÍTULO

Después de estudiar el capítulo, será capaz de:

- describir los principales factores fisiológicos que regulan la presión arterial
- comprender el papel de los riñones y el sistema de renina-angiotensina-aldosterona en la regulación de la presión arterial
- mencionar cinco clases de antihipertensivos
- mencionar dos acciones farmacológicas importantes de cada clase de medicamentos
- describir dos efectos adversos importantes causados por cada clase de medicamento

presión arterial (BP): la presión sanguínea en las arterias depende principalmente del gasto cardiaco y de la resistencia periférica.

renina: sustancia que liberan los riñones en el torrente sanguíneo; estimula la formación de angiotensina.

resistencia periférica (PR): resistencia que genera el flujo de sangre a través de las arterias.

volumen sistólico (SV): cantidad de sangre bombeada por latido cardiaco.

INTRODUCCIÓN

La **hipertensión**, estado en que la presión arterial (*blood pressure*, BP) en el sistema arterial es anormalmente elevado, es una de las principales causas de accidente vascular cerebral, ataques cardiacos y renopatía. Se estima que 10% de la población estadounidense tiene enfermedad hipertensiva. Por lo general, los síntomas de la hipertensión aparecen años después de que la enfermedad está bien establecida y de que ha ocurrido daño orgánico permanente.

Se estima que sólo la mitad de las personas con hipertensión está consciente de su enfermedad, y muchas de ellas no están recibiendo tratamiento adecuado. Esta situación es difícil de comprender, ya que la detección de la presión arterial elevada es relativamente sencilla. También existen nuevos métodos de tratamiento, y en la actualidad es posible controlar la mayor parte de los casos de hipertensión.

Pero se desconoce la causa de la mayor parte de los casos de hipertensión (alrededor de 90%). Este tipo de hipertensión se conoce como **hipertensión esencial**. Cuando se conoce la causa, la hipertensión se designa como **hipertensión secundaria**. En virtud de que se ignora la causa de la hipertensión esencial, el objetivo de la farmacoterapia es reducir la presión arterial al rango normal a fin de prevenir, o por lo menos reducir, las consecuencias graves de la hipertensión crónica.

FACTORES FISIOLÓGICOS QUE CONTROLAN LA PRESIÓN ARTERIAL

La presión arterial se determina principalmente por dos factores: el gasto cardiaco y la resistencia periférica.

Gasto cardiaco

El **gasto cardiaco** (*cardiac output*, **CO**) es la cantidad de sangre que se bombea del corazón por minuto. Son dos los factores que determinan el gasto cardiaco: la **frecuencia cardiaca** (*heart rate*, **HR**) y el **volumen sistólico** (*stroke volume*, **SV**), que es la cantidad de sangre bombeada por latido. La fórmula para el gasto cardiaco es:

$$CO = HR \times SV$$

Resistencia periférica

La **resistencia periférica** (*peripheral resistance*, **PR**) es la resistencia o fricción que tienen las arteriolas contra el flujo sanguíneo. El principal factor que aumenta la resistencia periférica es la vasoconstricción. Esta última y el aumento en la presión arterial se producen por estimulación simpática (norepinefrina, epinefrina), angiotensina y otros factores vasoactivos. Los medicamentos que causan vasodilatación disminuyen la resistencia periférica.

Presión arterial

La **presión arterial** (*blood pressure*, **BP**) es el resultado de todos los factores que regulan el gasto cardiaco (CO) y la resistencia periférica (PR). La fórmula para la BP es:

$$BP = CO \times PR$$

Al aumentar cualquiera de los factores (HR, SV o PR) se eleva la presión arterial, en tanto que la estimulación del sistema nervioso simpático los incrementa a todos. En la mayor parte de los casos de hipertensión esencial, la actividad del sistema nervioso simpático aumenta, de modo que este factor es importante en el control de la presión arterial. Muchos de los medicamentos antihipertensivos disminuyen la actividad del sistema nervioso simpático, lo cual reduce la presión arterial y los efectos adversos de la enfermedad hipertensiva.

Factores que contribuyen a la elevación de la presión arterial

Se ha demostrado que son varios los factores que afectan a la presión arterial. Si bien no se considera que éstos sean la causa de la hipertensión, controlarlos puede producir reducciones, aunque modestas, de la presión arterial. Entre ellos se encuentran restricción de sodio, pérdida de peso, suspensión del tabaquismo, realizar periódicamente ejercicio físico y recurrir a las diversas técnicas de relajación que tienen por objeto aminorar la tensión. El éxito en el control de estos factores puede eliminar la necesidad de farmacoterapia, o reducir la dosis y la cantidad de medicamentos requeridos.

Función de los riñones en la hipertensión

En caso de hipertensión, la resistencia periférica aumenta y se reduce el flujo sanguíneo a través de los riñones. Por lo general, la resistencia periférica es mayor en los riñones que en otras regiones vasculares. Los riñones desempeñan un papel importante para mantener el equilibrio de sodio y agua en el cuerpo. Cuando se reduce el flujo renal, como suele suceder en caso de hipertensión y mayor resistencia periférica, los riñones liberan en el torrente sanguíneo una sustancia que recibe el nombre de **renina**.

La renina estimula la formación de otra sustancia, angiotensina, mediante una serie de reacciones químicas. La **angiotensina** es un vasoconstrictor extremadamente potente que incrementa la resistencia periférica y la presión arterial, además de que estimula la liberación de aldosterona de la corteza suprarrenal. La **aldosterona** hace que los riñones resorban más sodio y, en consecuencia, más agua de regreso a la sangre. Estas acciones aumentan el volumen sanguíneo, así como la presión arterial. La función del sistema de renina-angiotensina-aldosterona (RAA) consiste en ayudar a mantener el volumen de sangre y la presión arterial normales. Se piensa que una alteración de este sistema en muchos de los pacientes con hipertensión contribuye al estado hipertensivo.

La clase de medicamentos que se conocen como **inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina** (*angiotensin-converting enzyme*, **ACE**) inhiben la formación de angiotensina y reducen las acciones del sistema RAA para aumentar el volumen de sangre y la presión arterial. Por otra parte, recientemente se han introducido nuevos medicamentos, que al bloquear a los receptores de angiotensina disminuyen la presión arterial.

Terapéutica antihipertensiva

Los medicamentos que se usan para el tratamiento de la hipertensión incluyen diuréticos, bloqueadores simpáticos (adrenérgicos), vasodilatadores, antagonistas del calcio e inhibidores de la ACE. En casos avanzados de hipertensión, estos medicamentos se utilizan en combinación. En el cuadro 26:1 se presenta una clasificación de los diversos grados de hipertensión.

Diuréticos

En virtud de que los diuréticos se describieron en el capítulo 25, sólo se mencionarán aplicaciones relacionadas con el tratamiento de la hipertensión. Se sabe desde hace varios años que la dieta restringida en sal reduce la presión arterial. Este tipo de dietas se usaban para tratar la hipertensión antes del descubrimiento de medicamentos modernos.

Se observó que los diuréticos, que aminoran el nivel de sangre en el cuerpo, reducen la presión arterial, de modo que la restricción de sal y la terapia con diuréticos son medidas eficaces para disminuir la presión arterial.

Mecanismo de acción

Las tiacidas y los tiacídicos son los diuréticos preferidos para el tratamiento de la hipertensión. El efecto hipotensivo de estos fármacos obedece, en parte, a la pérdida excesiva de volumen de sangre por la diuresis. Más importante aún, las tiacidas ejercen una acción directa en los muros de los vasos sanguíneos arteriales, y se ha mostrado que estos medicamentos reducen la concentración de sodio en los muros de los vasos sanguíneos. Esta reducción de sodio parece disminuir la capacidad que tienen la norepinefrina, la epinefrina y otros vasoconstrictores de aumentar la presión arterial. El resultado es vasodilatación de los vasos sanguíneos y una baja de la presión arterial.

CUADRO 26:1 Clasificación de la hipertensión

CLASIFICACIÓN	PRESIÓN ARTERIAL
Normotensa	<130/85
Elevada normal	130–139/85–89
Hipertensión	
Etapa 1 (ligera)	140–159/90–99
Etapa 2 (moderada)	160–179/100–109
Etapa 3 (grave)	180–209/110–119
Etapa 4 (muy grave)	> 210/120 (hipertensión maligna)

En casos de hipertensión leve, los diuréticos se usan solos, en tanto que en los casos moderados o graves se combinan con otros antihipertensivos. Los efectos de los diuréticos similares a la tiacida (clortalidona y quinetazona) son idénticos a los efectos de las tiacidas. En estudios recientes se ha demostrado que la terapia con tiacida y con diuréticos similares a la tiacida en dosis baja, una vez al día, proporciona un tratamiento antihipertensivo efectivo y acatamiento por parte del paciente.

Los diuréticos de ácidos orgánicos, como la furosemida y la bumetanida, se usan en pacientes con función renal reducida, ya que requieren un efecto diurético más potente. Los diuréticos que conservan el potasio suelen combinarse con otros diuréticos, e indican cuándo la pérdida de potasio puede representar un problema. Hay muchas fórmulas de combinación de tiacidas con diuréticos que conservan el potasio y que se utilizan con frecuencia en el tratamiento de la hipertensión. En el cuadro 26:2 se presenta una lista representativa de varios diuréticos tiacídicos y similares a la tiacida.

Efectos adversos

La mayor parte de los efectos adversos de los diuréticos son ocasionados por pérdida excesiva de agua, sodio y potasio (hipopotasemia), que por lo general da por resultado deshidratación, debilidad muscular y fatiga. Los diuréticos también interfieren con la eliminación renal de ácido úrico. En algunos pacientes, el aumento de este ácido causa gota. Asimismo, los diuréticos interfieren también con la acción de la insulina y pueden producir hiperglucemia, peligrosa en el paciente diabético.

Bloqueadores simpáticos

La división simpática del sistema nervioso autónomo desempeña una función vital en el control de la presión arterial. Cuando los nervios simpáticos son estimulados, las terminaciones nerviosas liberan norepinefrina, la cual, a su vez, estimula a los receptores alfa y produce contracción (vasoconstricción) de las arteriolas. En casos de hipertensión, los nervios simpáticos funcionan a mayor nivel de actividad que lo normal, al tiempo que el aumento en la cantidad de epinefrina, de la glándula suprarrenal, también contribuye a este incremento de actividad. Por consiguiente, los bloqueadores simpáticos se usan para reducir la hiperactividad del sistema nervioso simpático.

El estudiante debe revisar la farmacología de los bloqueadores alfa, los bloqueadores beta, los bloqueadores neuronales adrenérgicos y los bloqueadores ganglionares, en los capítulos 6 y 8. En el cuadro 26:3 se presenta una lista de los bloqueadores simpáticos que se usan en el tratamiento de la hipertensión.

Simpaticolíticos de acción central

Hay varios medicamentos que reducen la actividad simpática y la presión arterial por acción del sistema nervioso central, como clonidina, guanabenz, guanfacina y metildopa. La clonidina se usará para describir las acciones de este medicamento. La metildopa se presentó en el capítulo 6.

La clonidina es un medicamento de acción central que se usa para el tratamiento de la hipertensión. Ejerce su principal acción en el bulbo raquídeo, y

CUADRO 26:2 Tiacida y diuréticos similares a la tiacida que se usan en el tratamiento de la hipertensión

MEDICAMENTO	LÍMITES COMUNES DE DOSIS ORAL
Diuréticos tiacídicos:	
bendroflumetiacida	2.5–20 mg
benztlazida	50–100 mg
clorotiacida	500–1 000 mg
hidroclorotiacida	50–100 mg
politiacida	2–4 mg
Diuréticos similares a la tiacida:	
clortalidona	25–100 mg
quinetazona	50–100 mg
indapamida	1.25–2.5 mg

CUADRO 26:3 Bloqueadores simpáticos que se usan en el tratamiento de la hipertensión

MEDICAMENTO	LÍMITES COMUNES DE DOSIS	MECANISMO DE ACCIÓN
clonidina	0.2–0.8 mg	Inhibe los centros cardiovasculares bulbares
guanetidina	25–100 mg	Interfiere con la liberación de norepinefrina de las terminaciones nerviosas
mecamilamina	5–25 mg	Bloqueador ganglionar
metildopa	250–2 000 mg	Inhibe los centros cardiovasculares bulbares
metoprolol	100–400 mg	Bloquea los receptores beta del corazón
prazosina	1–20 mg	Bloquea los receptores alfa del músculo liso vascular
propranolol	80–240 mg	Bloquea los receptores beta del corazón y las arterias

al parecer interfiere con el control simpático del centro vasomotor bulbar. Tal interferencia reduce el nivel de actividad simpática y la vasodilatación de los vasos sanguíneos. Los efectos adversos de la clonidina incluyen boca seca, estreñimiento y somnolencia. Si se interrumpe la clonidina de manera abrupta, ocurren reacciones de abstinencia, con cefalea, náuseas y crisis hipertensiva. Para evitar estos síntomas, la dosis debe reducirse gradualmente durante el transcurso de dos semanas.

Bloqueadores beta-adrenérgicos

Los bloqueadores beta desempeñan diversas acciones farmacológicas que son útiles en el tratamiento de la hipertensión. En primer lugar, bloquean a los receptores beta-1 del corazón, con lo cual, al reducir el gasto cardiaco disminuye la presión arterial, sobre todo cuando aumenta la actividad simpática. En segundo lugar, bloquean la liberación de renina para que interfiera con el sistema RAA. También hay algunas pruebas que indican que el propranolol, que es el bloqueador más liposoluble, desempeña una acción central, como la clonidina y la metildopa, para bajar la presión arterial. En el capítulo 6 se describió la farmacología de los bloqueadores beta, y en el cuadro 6:5 se muestra un resumen de estos medicamentos.

Vasodilatadores

Los vasodilatadores actúan directamente en el músculo liso vascular para producir relajación, y esto ocasiona vasodilatación y reducción de la presión arterial. Por lo general se usan en combinación con diuréticos y bloqueadores beta, lo cual es necesario porque los vasodilatadores casi siempre causan retención de líquido y taquicardia. La hidralacina es el vasodilatador que más se utiliza.

Hidralacina

La hidralacina se usa en casos de hipertensión moderada a grave, en combinación con diuréticos y bloqueadores simpáticos. Los principales efectos adversos que produce son náuseas, vómito, cefalea y taquicardia refleja. El uso a largo plazo ocasiona artritis reumatoide o un síndrome similar al lupus eritematoso sistémico.

Minoxidil

El minoxidil es un vasodilatador más potente que la hidralacina y se indica en pacientes que no responden a la terapia triple con otras combinaciones de medicamentos. La dosis usual es de 10 a 40 mg al día. El minoxidil tiene el potencial de originar varios efectos adversos graves, como isquemia miocárdica y derrame pericárdico. También puede causar hirsutismo (crecimiento de cabello), y por ello la preparación tópica *Rogaine* se expende en el mercado específicamente para este propósito.

Antagonistas del calcio

Como se describió en los capítulos 23 y 24, los antagonistas del calcio son medicamentos que interfieren con el influjo de calcio en el músculo cardiaco y en el músculo liso vascular. En este último, la interferencia ocasiona vasodilatación, que es útil en el tratamiento de la hipertensión. Suele considerarse que los antagonistas del calcio constan de dos subclases. El verapamil y el diltiazem son vasodilatadores con acciones depresoras adicionales en el corazón. Nifedipina, nicardipina y varios medicamentos más nuevos, como amlodipina, felodipina e isradipina sólo producen vasodilatación, y se utilizan ampliamente para tratar hipertensión y angina de pecho. En el cuadro 26:4 se presenta una lista de los antagonistas del calcio que se usan para

CUADRO 26:4 Antagonistas del calcio que se usan en el tratamiento de la hipertensión

MEDICAMENTO	LÍMITE COMÚN DE DOSIS	COMENTARIOS
diltiazem	180–360 mg	Vasodilatación, reduce la frecuencia cardiaca y la conducción auriculoventricular
nicardipina	60–120 mg	Vasodilatador potente; puede causar taquicardia
nifedipina	30–60 mg	Vasodilatador potente; puede causar taquicardia
verapamil	240–360 mg	Vasodilatación; reduce la frecuencia cardiaca y la conducción auriculoventricular

el tratamiento de la hipertensión. En el capítulo 24 se describió la farmacología general y los efectos adversos de estos medicamentos.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) forman una clase importante de medicamentos. El prototipo de éstos es el captopril, que en un principio sólo se usaba en el tratamiento de la hipertensión grave. El captopril y los inhibidores de la ACE más nuevos tienen en la actualidad uso difundido para tratar cualquier grado de hipertensión. Cuando se utilizan adecuadamente producen baja incidencia de efectos adversos y tienen algunas ventajas sobre los diuréticos y bloqueadores beta. En el cuadro 26:5 se presentan los inhibidores de la ACE.

Mecanismo de acción

La enzima convertidora de angiotensina es necesaria para la formación de angiotensina, un potente vasoconstrictor que se encuentra en la sangre y la vasculatura, y que interviene en la regulación normal de la presión arterial y el volumen sanguíneo. Los medicamentos que inhiben la ACE reducen la formación de angiotensina, producen vasodilatación y disminuyen la presión arterial. Por lo general, los inhibidores de la ACE incrementan el flujo sanguíneo renal, que es un efecto deseable. Estos medicamentos causan menos interferencia con el rendimiento mental y físico, y muchos pacientes afirman tener mejor calidad de vida con los inhibidores de la ACE que con otros tratamientos medicamentosos.

Efectos adversos

Los efectos adversos relacionados con los inhibidores de la ACE son similares. Entre las quejas comunes se encuentran cefalea, mareo, alteraciones gastrointestinales (GI) y exantema. Con el captopril hay pérdida de la sensación del gusto. Menos frecuente es la tos no productiva o el angioedema (inflamación) del rostro y la cavidad bucal.

CUADRO 26:5 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE)

MEDICAMENTO	LÍMITES COMUNES DE DOSIS	DURACIÓN DE ACCIÓN
benazepril	20–40 mg	24 h
captopril	50–150 mg	3 h
enalapril	10–40 mg	24 h
fosinopril	20–40 mg	24 h
lisinopril	10–40 mg	24 h
ramipril	2.5–20 mg	24 h
trandolapril	1–2 mg	24 h

Bloqueadores de los receptores de la angiotensina

Los bloqueadores de los receptores de la angiotensina antagonizan los efectos de la angiotensina II al bloquear a los receptores de angiotensina II en los vasos sanguíneos y la glándula suprarrenal. Esta acción bloquea la vasoconstricción y secreción de aldosterona, que estimula la angiotensina II. Por consiguiente, la presión arterial se reduce y hay menos retención de sodio y agua. El losartán fue el primer medicamento de esta clase en recibir aprobación. Candesartán, eprosartán, irbesartán, telmisartán y valsartán son los fármacos más nuevos de esta clase. Los efectos adversos que originan son similares a los de los inhibidores de la ACE, pero no causan tos ni angioedema.

Tratamiento de la crisis hipertensiva

La crisis hipertensiva es un estado en que surge repentinamente hipertensión grave, por lo regular en personas con hipertensión no tratada, o en respuesta a un estado patológico agudo. Cuando la presión arterial se encuentra sobre 210/120 se designa como **hipertensión maligna**, y requiere tratamiento parenteral inmediato para reducirla a la brevedad y evitar complicaciones graves. Existen varios vasodilatadores que producen efectos rápidos cuando se administran por vía IV, como el diazóxido y el nitroprúsido de sodio.

Diazóxido

A nivel estructural, el diazóxido es similar a los diuréticos tiacídicos. Es un vasodilatador potente, pero sin tener actividad diurética. Se usa en urgencias de hipertensión cuando es esencial reducir rápidamente la presión arterial, y se administra mediante inyección IV en un bolo de 300 mg durante un intervalo de 10 minutos. Los efectos hipotensivos suelen durar seis a 12 horas. Los principales efectos adversos del diazóxido son retención de líquido, taquicardia e hiperglucemia.

Nitroprúsido de sodio

El nitroprúsido de sodio es un potente vasodilatador que se usa en urgencias hipertensivas. Se administra por infusión intravenosa lenta y la dosis normal es alrededor de 3 μg/kg/min. En virtud de que cuando se expone a la luz el medicamento se altera químicamente, es necesario tomar precauciones, como envolver el frasco con papel aluminio. La duración de acción es breve, comúnmente de uno a cinco minutos.

Instrucciones para el paciente

La hipertensión esencial es una enfermedad crónica que requiere tratamiento de por vida y supervisión médica. Es frecuente que las personas a quienes se les dice que tienen presión arterial elevada nunca hayan tenido síntomas. Sin embargo, una vez que comienza el tratamiento farmacológico es posible que estas personas presenten algunos efectos y que afirmen que se sentían mejor antes del tratamiento. A menudo los pacientes se saltan una dosis o toman sólo un medicamento de entre varios para reducir los efectos secundarios o ahorrar dinero. Es necesario que los pacientes comprendan la importancia de tomar todos sus medicamentos en el momento adecuado. También es importante que se sometan a revisiones médicas periódicas para garantizar que tienen la presión arterial bajo control y que los medicamentos no están produciendo efectos nocivos.

NOTA PARA EL PROFESIONAL DE CUIDADOS DE LA SALUD

El paciente debe percatarse de que la hipertensión no tratada o no controlada es la causa principal de muerte e incapacidad en Estados Unidos. Las complicaciones incluyen paraplejía, cardiopatía, renopatía y ceguera. Las medidas no farmacológicas son importantes para controlar la presión arterial. Con frecuencia, las medidas dietéticas (restricción de sodio), tener un peso corporal normal, eliminar el tabaquismo, hacer ejercicio y reducir las tensiones disminuyen la presión arterial, así como la cantidad de medicamento requerido.



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Vigilar los signos vitales durante la administración parenteral de antihipertensivos, sobre todo durante el tratamiento de crisis hipertensivas.

Explicar al paciente que los factores no farmacológicos pueden reducir la presión arterial, así como la importancia de tomar todos los medicamentos, exactamente como se recetan.

Explicarle los efectos secundarios comunes de los medicamentos recetados (revisarlos individualmente).

Indicarle que informe si tiene debilidad extrema, desmayo u otros signos de reducción excesiva de la presión arterial, así como cambios importantes del pulso o la frecuencia respiratoria.

Instruir al paciente a consultar al médico o farmacéutico antes de tomar medicamentos que se expenden sin receta médica.

Explicarle que el consumo excesivo de alcohol puede intensificar los efectos del medicamento para la presión arterial, y que debe consultar al médico respecto de este punto.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Relacione la descripción en la columna izquierda con el término adecuado de la columna derecha.

___ **1.** Se mide en latidos por minuto.
___ **2.** Hipertensión de causa desconocida.
___ **3.** Cantidad de sangre bombeada por el corazón, por minuto.
___ **4.** Presión arterial anormalmente alta.
___ **5.** Resistencia que genera el flujo de sangre a través de las arterias.
___ **6.** Presión arterial.
___ **7.** Hipertensión de causa conocida.

a. presión arterial
b. gasto cardiaco
c. hipertensión esencial
d. frecuencia cardiaca
e. hipertensión
f. resistencia periférica
g. hipertensión secundaria

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

8. Defina los siguientes términos y explique su relación: *gasto cardiaco*, *frecuencia cardiaca* y *volumen sistólico*.

9. ¿Cuál es la relación entre *presión arterial*, *gasto cardiaco* y *resistencia periférica*?

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Mencione tres factores psicológicos que determinan la presión arterial.

2. Mencione las cinco clases principales de medicamentos que se utilizan en el tratamiento de la hipertensión.

3. ¿Cuál es el mecanismo de acción de cada una de las clases de medicamentos que reducen la presión arterial?

4. ¿Cuándo se utilizan diuréticos para tratar la hipertensión?

5. ¿Cuáles son los tres mecanismos posibles de acción del propranolol para reducir la presión arterial?

6. ¿Qué efecto tienen en común los bloqueadores simpáticos?

7. ¿Dónde se encuentra el sitio de acción de la clonidina? ¿Cuáles son los efectos adversos de este medicamento?

8. Mencione dos efectos adversos relacionados con cada clase de hipertensivo. _____

9. ¿Qué es una crisis hipertensiva? ¿Qué medicamentos se usan para tratarla? _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Durante un examen físico de rutina, el Sr. Johnson, que tiene sobrepeso moderado y dice fumar 10 a 15 cigarrillos al día, registra una lectura de presión arterial de 141/91. ¿Qué le diría al paciente en cuanto a su presión arterial? ¿Debe recibir un antihipertensivo? _____

2. La Sra. Cox fue traída a la sala de urgencias después de perder el conocimiento. Está sudando copiosamente y afirma tener una cefalea con pulsaciones fuertes. Al tomar sus signos vitales, la lectura de su presión arterial es 215/125.
   a. ¿Cuál es el diagnóstico al que usted llegaría? _____
   b. ¿Qué debe hacerse? _____
   c. ¿Cuáles son algunos de los medicamentos que podrían indicarse? _____

3. La Sra. Buenrostro tiene hipertensión en etapa 2 y se le recetó clorotiacida y lisinopril durante varios años. Su presión arterial es 155/97. Al preguntarle, admite que por lo general sólo toma el diurético y omite el otro medicamento, porque es muy costoso.
   a. ¿Qué debe decirle a la paciente? _____
   b. ¿Qué se puede hacer para mejorar el acatamiento al tratamiento? _____



Conexión en Internet

Entre a la página de **MedicineNet** (http://www.medicinenet.com). Bajo el encabezado de *Diseases and Treatment* ("Enfermedades y tratamiento"), resalte la letra "H". Haga clic en *High Blood Pressure* ("Presión arterial elevada") y explore los diversos subencabezados relacionados con las causas y los tratamientos para la hipertensión.

Lecturas adicionales

Dabrow-Woods, A. 2001. Improving the odds against hypertension. *Nursing 2001* 31 (8):36.

Epstein, M. 1996. Calcium channel blockers and hypertension. *Hospital Practice* 31 (12):93.

Setaro, J. F. 1995. Treatment of drug-resistant hypertension. *Hospital Medicine* 31 (4):45.

Woods, A. 2002. Patient-education guide—high blood pressure. *Nursing 2002* 32 (4):54.

capítulo

27

Anticoagulantes y coagulantes

Enfoque del capítulo

En este capítulo se describen medicamentos que alteran las sustancias circulantes de la sangre y que por ello influyen en la capacidad de la sangre de formar coágulos.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo, será capaz de:

- describir el mecanismo mediante el cual se forman y disuelven los coágulos de sangre
- explicar las dos formas en que los anticoagulantes que se usan comúnmente inhiben la formación de coágulos
- explicar por qué la heparina debe administrarse por inyección
- describir la respuesta primaria a la sobredosis de anticoagulantes
- explicar cuándo es útil clínicamente la disolución de coágulos
- describir cuándo son útiles los productos que estimulan la coagulación

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

agranulocitosis: estado en que la cifra de leucocitos, sobre todo de granulocitos, es inferior a la normal.

alopecia: calvicie o pérdida de cabello.

coagulación: proceso mediante el cual la sangre cambia de líquido a un "tapón" sólido, en reacción a lesión del tejido local; la formación normal de coágulos.

hematuria: aparición de sangre o eritrocitos en la orina.

hemorragia: pérdida de sangre de los vasos sanguíneos.

infarto: área de tejido que ha muerto por falta repentina de abastecimiento de sangre.

mucopolisacárido: sustancia natural que se forma por la combinación de proteínas con carbohidratos (sacáridos).



trombo: coágulo formado por la acción de los factores de coagulación y de los eritrocitos circulantes.

trombocito: célula de la sangre que se conoce por lo común como plaqueta, necesaria para la coagulación.

tromboembolia: coágulo que obstruye un vaso sanguíneo y que se forma por acción de las plaquetas y otros factores de coagulación de la sangre.

tromboflebitis: inflamación de las paredes de las venas, que se relaciona con la formación de coágulos.

INTRODUCCIÓN

La formación de coágulos es esencial para la supervivencia. El coágulo de sangre por lo general actúa como sello que evita pérdida adicional de sangre, oxígeno y sustancias nutritivas del área lesionada. Además, los factores presentes en la coagulación estimulan la curación de la lesión al notificar a otras células (fagocitos) que se lleven los productos de desecho y las células muertas que se acumulan en el sitio de la lesión. Este mecanismo protector (hemostasis) siempre está funcionando para mantener la homeostasis. En ocasiones, el mecanismo de formación de coágulos se vuelve muy activo o los vasos sanguíneos se tornan demasiado estrechos (aterosclerosis) para permitir que los coágulos pasen con facilidad. Por consiguiente, los coágulos se amontonan en los vasos sanguíneos y dan lugar a la **tromboembolia**, que evita el flujo normal de sangre a otros tejidos. El corazón, los pulmones y el cerebro son sobre todo susceptibles al daño que ocasiona la pérdida o reducción de flujo de sangre subsiguiente a la trombosis. Los anticoagulantes se administran para prevenir la coagulación venosa en pacientes con trastornos tromboembólicos, debido a que estos medicamentos interfieren con la capacidad de la sangre de formar coágulos estables.

COAGULACIÓN

Para comprender cómo funcionan los anticoagulantes es necesario conocer el proceso de formación de coágulos (**coagulación**). Hay muchas sustancias en la sangre, como las plaquetas y los factores de coagulación (cuadro 27-1), que son los que inician la coagulación.

Cuando ocurre una lesión, las plaquetas (**trombocitos**) emigran de inmediato al área dañada. Debido a que las plaquetas se adhieren entre sí (agregación) y a las paredes de los vasos (adhesión), forman un tapón alrededor del tejido dañado. Los factores de coagulación plasmáticos llegan al tapón plaquetario e interactúan entre sí para formar un coágulo estable de sangre. La hemostasis es el equilibrio entre la formación y la desintegración de coágulos que ocurre durante el día. Este proceso se lleva a cabo en cuatro etapas.

El coágulo estable se produce en tres etapas:

Etapa 1. Se produce la sustancia que se conoce como tromboplastina.

La tromboplastina es producto de dos mecanismos diferentes: el sistema intrínseco y el extrínseco. El primero requiere de muchos factores de coagulación y muchas plaquetas para estimular la producción de tromboplastina. Por lo contrario, el sistema extrínseco requiere el factor VII y el extracto de tejido, una sustancia que libera las células dañadas. No importa la vía afectada, pues una vez que se produce la tromboplastina, la coagulación procede automáticamente.

Etapa 2. La tromboplastina convierte las protrombinas en trombina.

Etapa 3. La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina y activa varios factores de la coagulación (V, VIII, XIII y proteína C). La fibrina es el elemento principal del coágulo, y estos factores activos construyen una malla de fibrina que mantiene juntas a las plaquetas (coágulo en desarrollo). Los factores necesarios para la formación de coágulos requieren iones de calcio para funcionar de manera eficiente.

El coágulo se disuelve una vez que la función concluye.

Etapa 4. Se forma plasmina de la conversión de plasminógeno mediante el activador de plasminógeno tisular (*tissue plasminogen activator*, tPA). La plasmina es una enzima que actúa en los elementos de fibrina para elaborar un producto más soluble.

MECANISMO DE ACCIÓN ANTICOAGULANTE

Los anticoagulantes clínicamente útiles producen su respuesta farmacológica al inhibir la agregación plaquetaria o interferir con los factores de coagulación en el plasma. Los antiplaquetarios inhiben la agregación plaquetaria, de modo que el tapón plaquetario no se forma, o bloquean la adhesión de las plaquetas para que el tapón no se adhiera a la pared del vaso sanguíneo y bloquee el flujo de sangre. En términos generales, estos medicamentos hacen que las plaquetas sean menos

CUADRO 27:1 Efecto de los anticoagulantes en los factores de la coagulación

ANTICOAGULANTE	FACTOR DE LA COAGULACIÓN AFECTADO		DEPENDIENTE DE LA VITAMINA K
Heparinas	II	Trombina	No
	III	Tromboplastina, factor tisular	No
	X	Factor de Stuart-Prower	Sí
	XIII	Factor estabilizador de la fibrina	No
Anticoagulantes orales	II	Protrombina	Sí
	VII	Proconvertina	
	IX	Componente de la tromboplastina en plasma	
	X	Factor de Stuart-Prower	
	—	Proteínas C y S	
Inhibidores de la antitrombina	IIa	Trombina	No
Quelantes	IV	Iones de calcio	No
Antiplaquetarios	—	Viscosidad, agregación y adhesión plaquetarias	No

pegajosas, al adherirse directamente a los receptores que se unen a las membranas y al interferir con las enzimas que expresan la función plaquetaria. Entre los antiplaquetarios se encuentran la aspirina, el dipiridamol, el clopidogrel y la ticlopidina.

Los anticoagulantes inhiben sobre todo a los factores de coagulación en plasma. Estos medicamentos bloquean la formación de proteínas especiales que forman parte de la cascada de la coagulación, o se adhieren a la proteína preformada y la inhabilitan para que realice su función normal. La heparina y los inhibidores de la antitrombina se unen a los factores de la coagulación en circulación, a la tromboplastina y a la glucoproteína IIa y evitan la formación de trombina o la cascada de coagulación que la trombina activa (cuadro 27:1). Los derivados de la cumarina previenen la síntesis de los diversos factores de coagulación. El mecanismo de anticoagulación determina el inicio y duración de la acción del medicamento. El inicio y la duración de acción de la heparina son rápidos porque el efecto anticoagulante ocurre tan pronto como se forma el complejo de tromboplastina-medicamento. Las cumarinas tienen inicio y duración de acción largos debido al tiempo necesario para eliminar los factores de coagulación normales de la circulación, antes de que pueda observarse un efecto. De igual manera, una vez que se interrumpe la síntesis de proteínas requiere varios días para producir factores de coagulación en pleno funcionamiento.

La heparina y los derivados de la cumarina suelen utilizarse para prevenir trombosis venosa, sobre todo embolia pulmonar, y se usan también para tratamiento de infarto del miocardio, **tromboflebitis** (inflamación de las paredes de las venas) y paraplejía. Los anticoagulantes orales son los fármacos de elección porque hasta cierto punto son económicos, pueden tomarse con facilidad y no se relacionan con administración dolorosa. Por su tamaño, la heparina estándar no atraviesa la placenta y no afecta al feto en desarrollo. Entre otros usos de los anticoagulantes se encuentran supresión del coágulo antes de la transfusión y durante cirugía abierta del corazón.

Heparinas

La clase de heparinas consta de dos grupos: la heparina estándar y las heparinas de bajo peso molecular (*low molecular weight*, LMW). La heparina es un **mucopolisacárido** natural que se identificó inicialmente en 1928. Entonces, como ahora, la fuente principal de heparina consiste en extraerla de pulmones e intestinos de ganado y cerdos. La heparina estándar, que también se conoce como heparina no fraccionada, contiene el complemento total de sacáridos de la heparina endógena. Recientemente se han comenzado a expender diversas heparinas de bajo peso molecular, las cuales son derivados de heparina porcina, pero sólo contienen una fracción de anticoagulante activo de heparina estándar. En comparación con el peso molecular de la heparina estándar, 3 000 daltons, las heparinas de bajo peso molecular (ardeparina, enoxaparina, dalteparina) son más pequeñas, entre 2 000 y 9 000 daltons. Pese a que las heparinas de LMW interfieren con la cascada de la coagulación, no producen el mismo espectro de interferencia y no son intercambiables con la heparina estándar.

Las heparinas se consideran anticoagulantes de acción periférica porque su carácter aniónico (de carga negativa) forma complejos con los factores de coagulación circulantes. Mientras la heparina se encuentra en contacto con los factores de coagulación, la coagulación se deprime y la formación de coágulos se inhibe. Todas las heparinas se unen a la tromboplastina (factor III) y a continuación proceden a inactivar el factor X. Aunque las heparinas de LMW son más efectivas para unirse al factor X activo, la heparina estándar es más eficaz para inactivar el factor XIII (factor estabilizador de fibrina) y unirse a la trombina (factor activo II). Esta ventaja se confiere a la heparina estándar porque la acción de la antitrombina requiere eliminar la cadena adicional de sacáridos para formar las heparinas de LMW. A diferencia de éstas, la heparina estándar también deprime la agregación plaquetaria.

Vía de administración

Ninguna heparina se administra por vía oral, porque el ácido gástrico destruiría el mucopolisacárido. Por consiguiente, la heparina estándar suele administrarse por vía intravenosa o subcutánea. Las heparinas de LMW sólo se administran por vía subcutánea. La inyección intramuscular debe evitarse por la posibilidad de hematomas dolorosos. La ventaja de las heparinas de LMW es que la biodisponibilidad es casi completa (90%) después de la administración subcutánea, en comparación con la heparina estándar (30%). Asimismo, en pacientes con funcionamiento renal normal, las heparinas de LMW se dosifican con base en el tamaño corporal sin vigilancia mediante la prueba de coagulación. La heparina estándar requiere vigilancia periódica de la coagulación para ajustar la dosis terapéutica, reducir al mínimo el potencial hemorrágico y mantener la supresión de coágulo adecuada.

El inicio de acción de todas las heparinas es rápido, al cabo de cinco minutos, y la duración de acción suele ser de dos a cinco horas. Los medicamentos que son de origen animal deben someterse a estudio biológico estándar para determinar su pureza, calidad y potencia. Los medicamentos, como la heparina, se administran en unidades de actividad, más que en miligramos. Cien unidades de la Farmacopea de Estados Unidos (*United States Pharmacopeia*, USP) corresponden a alrededor de 1 mg de heparina preparada comercialmente. Debido a que se han encontrado problemas de bioequivalencia con productos de heparina, no deben intercambiarse los productos de distintos fabricantes en el paciente individual. Aunque las heparinas de LMW son fragmentos del mismo origen, los medicamentos no pueden intercambiarse con la heparina estándar a causa de la variabilidad de la actividad anticoagulante. Más aún, no hay una conversión que prevería una dosificación bioequivalente a la heparina estándar.

Pese a las heparinas más recientes, el uso de heparina estándar se encuentra en aumento. La heparina estándar se indica para estados trombóticos arteriales y venosos.

Lipólisis

Además de la acción anticoagulante, la heparina y la ardeparina tienen la capacidad de eliminar moléculas grasas del plasma. La heparina estimula una enzima (lipasa de lipoproteína) que hidroliza a los triglicéridos en la sangre. Esta reacción enzimática disminuye las moléculas de grasa grandes en el plasma. Este efecto no influye en la acción anticoagulante de la heparina, y no se ha esclarecido del todo su importancia fisiológica. La heparina con el tiempo es metabolizada por el hígado o eliminada sin cambio en la orina. Los pacientes con deterioro renal o renopatía tienden a acumular heparina porque no pueden depurarla eficientemente de la sangre.

Efectos adversos

La **hemorragia** es la toxicidad principal que se relaciona con el uso de heparina. A niveles elevados, la heparina causa hemorragia en las membranas mucosas (petequias) y heridas abiertas, como rasguños, cortaduras y abrasiones. Si hay hemorragia en las membranas gastrointestinales (GI), es posible que baje la presión arterial y el hematócrito, aun sin signos externos de hemorragia. La dosis y la frecuencia de administración deben reducirse cuando la hemorragia es evidente. El uso en pacientes ancianos precisa atención especial porque la eliminación de enoxaparina puede demorarse. Se ha informado anemia con ardeparina y enoxaparina.

El sulfato de protamina es el antídoto específico en la toxicidad con heparina. Cada miligramo del sulfato de protamina neutraliza 90 a 120 unidades USP de heparina, 1 mg de enoxaparina o 100 Unidades Internacionales (*International Units*, IU) de ardeparina o dalteparina. La protamina se une a las moléculas de heparina e inhibe la acción anticoagulante. La administración de heparina o protamina siempre debe acompañarse de pruebas de coagulación para determinar el grado de supresión de coágulo presente (véase "Control de la coagulación", pág. 296).

Entre otros efectos secundarios que se observan con el uso crónico de la heparina se encuentran hipersensibilidad, fiebre, **alopecia** (pérdida capilar), osteoporosis y trombocitopenia (disminución del número de plaquetas sanguíneas). Esta última se suscita ocasionalmente en pacientes que reciben heparina y que se someten a cirugía ortopédica o de derivación cardiopulmonar. La trombocitopenia se relaciona con la dosis y se observa en la mayor parte de los casos con la heparina bovina que con la porcina, y se confirma por la reducción de 50% de plaquetas (menos de 50 000/mm^3) a las dos semanas de iniciarse el tratamiento. Conforme se desarrolla la

trombocitopenia, es posible que el paciente no tenga síntomas, como hemorragia, que podrían indicar el avance de la alteración. La reducción de plaquetas al parecer está mediada por una respuesta inmunitaria. Sin embargo, no es la molécula de heparina la que estimula el desarrollo de anticuerpos, sino que la heparina más bien forma complejos con el factor plaquetario 4 (*platelet factor 4*, PF-4) y se une a la membrana plaquetaria. Éste es el complejo que es inmunógeno.

Las heparinas de bajo peso molecular y los heparinoides llevan una advertencia adicional en la etiqueta de uso del producto para identificar el riesgo potencial de hematomas epidurales o espinales, cuando estos anticoagulantes se administran a pacientes que reciben anestesia epidural o espinal. El riesgo de parálisis irreversible por hematoma espinal aumenta cuando el paciente ha estado tomando anticoagulantes adicionales e inhibidores plaquetarios antiinflamatorios no esteroideos. Aunque se han informado estos efectos, se consideran hasta cierto punto poco comunes.

Antitrombinas

Los inhibidores de la trombina (lepirudina, argatrobán, bivalirudina) se unen de modo reversible a la trombina y reducen las activaciones catalizadas por la trombina de los factores V, VIII y XIII, de la proteína C y de la agregación plaquetaria. Estos inhibidores son muy selectivos para la trombina y se indican específicamente para la profilaxis y tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina. La coagulación se suprime cuando se interrumpe la heparina.

Los inhibidores de la trombina son la hirudina de rDNA sintética (argatrobán) o recombinante (lepirudina) que simulan la actividad anticoagulante de los polipéptidos extraídos de la saliva de la sanguijuela. La bivalirudina ha sido aprobada para usarse en pacientes con angina inestable que se han sometido a angioplastia coronaria transluminal percutánea (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*, PTCA) y que están tomando de manera concurrente aspirina para inhibir las plaquetas.

Derivados de la cumarina

Entre los derivados de la cumarina se encuentran el dicumarol y la warfarina sódica (véase el cuadro 27:2). El dicumarol (bishidroxicumarina) se descubrió originalmente como producto del trébol cloroso echado a perder, cuando se observó que el ganado que pastaba trébol contaminado contraía enfermedad hemorrágica, en tanto que las personas que bebían leche de estas vacas presentaban hemorragias porque ingerían la sustancia anticoagulante activa. Las cumarinas son considerablemente diferentes de la heparina porque se administran por vía oral. Por este motivo se conocen como anticoagulantes orales, y el de elección es la warfarina sódica.

NOTA PARA EL PROFESIONAL DE CUIDADOS DE LA SALUD

Los anticoagulantes orales no tienen efecto sobre los coágulos preformados, pero una vez que se ha formado un coágulo, estos fármacos pueden prevenir complicaciones tromboembólicas secundarias. Las cumarinas inhiben la coagulación al prevenir la síntesis de los factores normales de la coagulación. En particular, se alteran los factores VII, IX, X y de la protrombina. La vitamina K es esencial para la formación de estos factores, y debido a que las cumarinas semejan la estructura de la vitamina K, el hígado utiliza las cumarinas para producir factores de coagulación ineficaces anormales (antagonista de la vitamina K). Cualquier cosa que disminuya la capacidad de la vitamina K promueve la acción anticoagulante de las cumarinas.

El inicio de actividad anticoagulante con las cumarinas es lento, de 12 a 72 horas. Es posible que se requieran varios días para producir una cantidad significativa de factores de coagulación no reactivos. De igual manera, la duración de acción es larga (dos a 10 días), aun después de que se interrumpe la administración del medicamento. Los anticoagulantes orales son muy afines a las proteínas plasmáticas y con el tiempo son metabolizados por el hígado. Ambos factores son la causa de muchas de las interacciones farmacológicas que se observan con estos medicamentos.

Efectos adversos

La hemorragia siempre es la toxicidad principal que se relaciona con el uso de un anticoagulante. La **hematuria** (sangre o eritrocitos en la orina), el sangrado de las encías y las petequias son efectos secundarios comunes que reflejan hemorragia local. En caso de hemorragia, la acción de las cumarinas no puede revertirse rápidamente sólo por interrumpir el medicamento. El antídoto para la sobredosis incluye 2.5 a 25 mg de vitamina K_1 (fitonadiona) por vía parenteral (por lo general IM, SC). Debido a que en el mecanismo de acción intervienen las vías sintéticas en el hígado, no puede esperarse que la fitonadiona produzca resultados inmediatos. La acción contraria de la fitonadiona es evidente al vigilar el tiempo de la protrombina a las dos horas de administrarse el antídoto. En casos de hemorragia grave, también

CUADRO 27:2

Comparación entre algunos de los anticoagulantes de mayor uso

MEDICAMENTO	DOSIS DE MANTENIMIENTO DIARIA	PRUEBA DE COAGULACIÓN QUE SE USA PARA VIGILAR LA RESPUESTA TERAPÉUTICA
adeparina	50 unidades anti-Xa/kg cada 12 h hasta por 14 días	Cifras sanguíneas y plaquetarias de rutina
anisindiona	25 a 250 mg PO	Tiempo de protrombina (PT) o INR
clopidogrel	75 mg diarios PO	Cifras sanguíneas y plaquetarias de rutina
dalteparina	2 500 IU/día, 1 a 2 h antes de cirugía, hasta por 10 días después de cirugía	Cifras sanguíneas y plaquetarias de rutina
dicumarol	25 a 200 mg PO	Tiempo de protrombina (PT) o INR
enoxaparina	30 mg, bid, antes de cirugía de la rodilla, hasta por 12 días poscirugía	Cifras sanguíneas y plaquetarias de rutina
enoxaparina	40 mg qid para cirugía abdominal	Cifras sanguíneas y plaquetarias de rutina
solución inyectable de heparina sódica	10 000 a 12 000 unidades inicialmente seguidas de 15 000 a 20 000 unidades cada 12 h, SC; 5 000 a 10 000 unidades cada 4 a 6 h, IV	Tiempo de coagulación de sangre entera; tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT)
heparina sódica, solución flush	No se produce para uso terapéutico; se utiliza para mantenimiento de sondas IV permanentes	—
ticlopidina	250 mg bid, PO	Cifras sanguíneas y plaquetarias de rutina
warfarina sódica	2 a 10 mg PO	Tiempo de protrombina (PT) o INR

se administra sangre fresca entera o plasma para proporcionar un complemento total de factores de coagulación normales.

Entre otros efectos secundarios que acompañan al uso de anticoagulantes se encuentran náuseas, diarrea, urticaria y alopecia. Para reducir el malestar gastrointestinal (GI), se administran dosis grandes de anticoagulantes en dosis divididas.

Contraindicaciones

Los anticoagulantes de cualquier tipo se contraindican en pacientes con endocarditis bacteriana subaguda, lesiones ulcerantes (GI), carcinoma visceral, amenaza de aborto, hipertensión grave y cirugía reciente del cerebro o de la médula espinal. Cualquier paciente con tendencias hemorrágicas activas no debe recibir anticoagulantes. Las heparinas se contraindican en casos de hipersensibilidad a heparinas individuales, productos de cerdo, sulfitos, alcohol benzilo o trombocitopenia inducida por heparina. No deben usarse anticoagulantes orales en pacientes con deficiencia de vitamina K conocida.

La contraindicación más importante para los anticoagulantes orales se relaciona con su uso durante el embarazo, ya que atraviesan la placenta y pueden producir hemorragia en el feto, debido a que el feto depende de la madre para obtener su fuente de vitamina K y factores de la coagulación. La administración de anticoagulantes orales durante el embarazo da por resultado el fenómeno que se conoce como enfermedad hemorrágica del recién nacido (*hemorraghic disease of the newborn*, HDN). Cuando se anticipa esta enfermedad, se administra vitamina K_1 (fitonadiona) a la madre (profilaxis) o al recién nacido (tratamiento). Se administra una sola dosis intramuscular de 0.5 a 1 mg al recién nacido al cabo de 1 h después del parto, en tanto que la madre puede recibir la profilaxis por vía oral o parenteral 12 a 24 horas antes del parto. Se ha usado con éxito la inyección intramuscular de 1 a 5 mg o la dosis

oral de 2 mg. No se recomienda la administración intravenosa porque han ocurrido reacciones graves de tipo anafiláctico. Sin embargo, si debe usarse esta vía, la fitonadiona *se inyecta lentamente sin exceder de 1 mg por minuto*.

Derivados de la vitamina K

Como se mencionó, la vitamina K estimula la síntesis de protrombina (factor II), proconvertina (factor VII), del componente de tromboplastina plasmático (factor IX) y del factor de Stuart (X). Existen derivados sintéticos de la vitamina K. La vitamina K_1 (fitonadiona) y la K_3 (menadiona) son liposolubles, en tanto que la K_4 es hidrosoluble. La selección de la vitamina adecuada para el tratamiento de la sobredosis por anticoagulante oral o HDN se basa en el grado de actividad e inicio de acción. La fitonadiona puede ser el fármaco de elección porque tiene el mismo grado de actividad que la vitamina natural y quizá mejor margen de seguridad que otros análogos de la vitamina.

Indandionas

Las indandionas (*anisindiona*) son anticoagulantes orales que producen esencialmente las mismas acciones farmacológicas que las cumarinas, aunque con inicio de acción más breve. En general, esta clase de medicamentos, que incluyen a la anisindiona, producen mayor incidencia de toxicidad que los otros anticoagulantes existentes. Las reacciones tóxicas incluyen fiebre, exantema, hepatitis, daño renal y **agranulocitosis**. Después de administrarse por vía oral, estos medicamentos pigmentan la orina de color naranja rojizo, lo cual puede semejarse a la hematuria. Aunque esta pigmentación carece de importancia clínica, puede alarmar al paciente si no se le han explicado los efectos secundarios de estos medicamentos.

Antiplaquetarios

En la clase de antiplaquetarios orales se encuentran la aspirina, el dipiridamol, el clopidogrel y la ticlopidina. Todos estos medicamentos se absorben bien después de la administración oral. La aspirina se describió en el capítulo sobre antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal antiinflammatory drugs*, NSAID) como un inhibidor potente de las prostaglandinas. En las plaquetas, esta vía enzimática produce tromboxano A_2, un agregador plaquetario y vasoconstrictor potente. Cuando las plaquetas liberan tromboxano A_2, éste constriñe los vasos sanguíneos y hace que el flujo sanguíneo sea más lento, de modo que las plaquetas tienen la oportunidad de adherirse entre sí y a la pared del vaso sanguíneo. La prostaciclina, otro producto de la vía de la ciclooxigenasa que se libera de la membrana de los vasos sanguíneos, tiene acción contraria a la del tromboxano, pues dilata los vasos e inhibe la agregación plaquetaria. En condiciones normales, este equilibrio entre la prostaciclina y el tromboxano A_2 evita que los tapones de plaquetas bloqueen considerablemente el flujo sanguíneo y la oxigenación de los tejidos. En estados como trombosis arterial, trombosis venosa profunda, infarto del miocardio y paraplejía, las plaquetas incrementan la producción de tromboxano y muestran mayor sensibilidad para acumularse.

La aspirina en dosis de 81 mg (aspirina infantil) a 325 mg (dosis de analgésico para adultos) altera irreversiblemente la ciclooxigenasa plaquetaria. Las plaquetas no tienen núcleo, y por consiguiente carecen de la maquinaria interna para elaborar ciclooxigenasa nueva. El tromboxano no puede generarse sino hasta que se formen nuevas plaquetas. Aunque la aspirina también bloquea a la prostaciclina, los vasos sanguíneos pueden sintetizar ciclooxigenasa nueva en cuestión de algunas horas.

El clopidogrel y la ticlopidina inhiben la agregación plaquetaria al bloquear el bifosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*, ADP) que se une a los receptores de la membrana y evitan que el ADP active las glucoproteínas IIa/IIIb en la cascada de la coagulación. Estos medicamentos no ejercen ningún efecto en la vía de la ciclooxigenasa como la aspirina, y modifican de manera irreversible al receptor, de modo que las plaquetas no pueden responder al ADP por el resto de su ciclo de vida (ocho a 11 días).

El dipiridamol es un inhibidor plaquetario débil, que interfiere reversiblemente con la agregación plaquetaria al incrementar la adenosina, inhibidor de la reactividad plaquetaria, e inhibir la fosfodiesterasa en las plaquetas.

La aspirina es el antiplaquetario más económico y efectivo que recomiendan los médicos para reducir la incidencia de coágulos que pueden lesionar al corazón. La aspirina se recomienda en dosis no mayores de 325 mg al día, para prevenir trombos, paraplejía y ataques cardiacos, y también previene los ataques isquémicos transitorios (*transient ischemic attacks*, TIA) en pacientes parapléjicos, si bien no tiene acción en los coágulos ya formados. La aspirina se considera tan efectiva, o más, con menos efectos adversos graves que los nuevos antiplaquetarios. Las dosis de aspirina superiores a 1 000 mg diarios no son ya eficaces como antitrombóticos y por lo general aumentan los efectos secundarios. El clopidogrel es considerablemente más costoso que la aspirina y se usa para reducir el infarto del miocardio, la paraplejía y la muerte, sobre todo en pacientes que son sensibles a la hemorragia gastrointestinal inducida por la aspirina. El dipiridamol sólo se utiliza para prevenir la tromboembolia después de la cirugía de reemplazo valvular. Los antiplaquetarios se administran en combinación para producir reducciones clínicamente significativas en reinfartos y muerte después del infarto del miocardio en varones. Esta misma utilidad

clínica no se ha observado en mujeres después de este tipo de infarto.

Los efectos secundarios comunes y menos graves que se relacionan con los antiplaquetarios son similares a los de la aspirina, y comprenden náuseas, vómito, exantema, diarrea y mareo. La ticlopidina y el clopidogrel pueden causar trombocitopenia intensa, que es una reducción drástica de las plaquetas que no permite que el paciente coagule, lo cual genera hemorragia interna.

Quelatores

Hay varios medicamentos que inhiben la coagulación al interferir con los iones esenciales en la sangre. Los quelatores, como el ácido edético (ácido etilendiaminotetraacético [EDTA]) y el ácido oxálico, se unen a los iones de calcio de modo que el esquema de coagulación se interrumpe. Estos medicamentos no se emplean de manera rutinaria como anticoagulantes sistémicos. Sin embargo, el ácido oxálico se encuentra particularmente presente en tubos de ensayo comerciales preparados para prevenir la coagulación de la sangre que se obtiene para análisis hematológicos rutinarios.

Indicaciones clínicas para los anticoagulantes

Los antiplaquetarios y anticoagulantes son el apoyo principal en la prevención de coágulos, ya sea que se administren en forma profiláctica antes de un episodio trombótico, o para disminuir la reincidencia de trombos en el tratamiento de la enfermedad vascular periférica o después de un ataque cardiaco. La enfermedad vascular periférica incluye trombosis venosa profunda (*deep vein thrombosis*, DVT), estado en que se forman trombos en las extremidades inferiores, por lo general a causa de circulación deficiente. Los pacientes en recuperación de cirugía (reemplazo de cadera y rodilla) o con enfermedades inflamatorias crónicas, como la enfermedad de Crohn o lesión vascular (paraplejía, cardiopatía isquémica) y las embarazadas, son los que mayores probabilidades tienen de DVT. Estos pacientes con frecuencia tienen un periodo de inactividad durante el cual el flujo sanguíneo se acumula o se hace más lento, y crea estasis circulatoria, que estimula a los factores de la coagulación y a las plaquetas a iniciar la coagulación. También es probable que ocurra coagulación localizada en presencia de factores de riesgo adicionales, como tabaquismo o hipertensión. Los trombos localizados pueden relacionarse con espasmos vasculares, dolor, hipersensibilidad en las piernas, inflamación y tibieza, si bien en la mitad de los pacientes no hay síntomas que adviertan del peligro inminente. El riesgo clínico de mayor importancia en la DVT es que se desprenda un trombo, que éste entre a la circulación pulmonar y que bloquee el flujo sanguíneo crítico al interior del sistema pulmonar, ya que este bloqueo puede producir necrosis tisular debido al flujo sanguíneo estancado y a la interrupción de la oxigenación de los tejidos (isquemia). La embolia pulmonar puede ser un estado de peligro de muerte.

El riesgo de DVT se ha extendido recientemente a situaciones en que las personas están recluidas o sentadas sin moverse durante periodos largos. El síndrome de la "clase económica" es un estado auténtico que se relaciona con inactividad, sobre todo durante vuelos aéreos largos, si bien no se restringe a la sección de "clase económica" del avión. La deshidratación por aumento en el consumo de alcohol o menor consumo de agua reduce el volumen sanguíneo (lo hace relativamente más espeso) y estimula un ambiente de estasis y de formación local de coágulos.

Entre las heparinas que se expenden en la actualidad, el mucopolisacárido completo que se conoce como heparina ha sido aprobado para el espectro de uso más amplio; por ejemplo, profilaxis y tratamiento de trombosis venosa y para los émbolos relacionados con arterias periféricas y fibrilación auricular. También se indica para la prevención de trombosis venosa profunda posoperatoria y embolia pulmonar en pacientes que se han sometido a cirugía abdominal mayor o que corren riesgo de contraer enfermedad tromboembólica. Asimismo se utiliza para prevenir la coagulación durante cirugía cardiovascular, para transfusiones, diálisis y circulación extracorporal, y en el diagnóstico y tratamiento de la coagulación intravascular diseminada.

Las heparinas de peso bajo molecular han sido aprobadas para prevenir DVT en procedimientos selectivos: ardeparina (reemplazo de rodilla), dalteparina (cirugía abdominal) y enoxaparina (reemplazo de rodilla y cadera y cirugía abdominal). En el caso de estos anticoagulantes parenterales debe individualizarse la dosis del paciente dentro de los lineamientos recomendados para el momento de la administración (véase el cuadro 27:2).

Los anticoagulantes orales han recibido aprobación para usarse en la profilaxis y tratamiento de la trombosis venosa, embolia pulmonar y fibrilación auricular con embolización.

Los anticoagulantes y antiplaquetarios también se indican en enfermedad de las arterias coronarias para prevenir ataques cardiacos, paraplejía o angina. Los antiplaquetarios se usan de manera rutinaria en derivaciones de angioplastia y coronarias con objeto de mantener despejadas las arterias que estaban obstruidas por coágulos.

Interacciones farmacológicas

La heparina tiene menos interacciones farmacológicas que los anticoagulantes orales. Cualquier medicamento que se haya determinado que afecta la agregación plaquetaria tal vez incrementará la hemorragia si se toma de manera concomitante con

la heparina. Entre estos medicamentos se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos (aspirina, ibuprofeno, indometacina, fenilbutazona), el dextrán y las dosis elevadas de penicilina. Se ha informado que la dedalera (*Digitalis*) y las tetraciclinas actúan contra la actividad anticoagulante de la heparina, si bien se desconoce el mecanismo de acción. Se ha indicado que los niveles plasmáticos de diazepam aumentan con el uso concomitante de la heparina.

Los anticoagulantes orales tienen el potencial mayor de interacciones clínicamente importantes con otros medicamentos, y se relacionan con tres puntos principales en los que es posible que ocurra interacción. Pueden ser desplazados de los puntos de unión de las proteínas plasmáticas, lo cual aumenta sus concentraciones en plasma y toxicidad. Además, cualquier medicamento que interfiere con el metabolismo hepático puede incrementar o reducir la respuesta de estos anticoagulantes. Por último, debido a que se toman por vía oral, su absorción puede ser inhibida por otros medicamentos orales que se unen a los anticoagulantes. Se han relacionado varios medicamentos, algunos se expenden sin receta médica, como el paracetamol, con aumento de la hemorragia por anticoagulantes orales, aunque no se ha determinado aún el mecanismo o sitio de acción.

Debido a que es tan económica y se adquiere sin receta médica, la aspirina es indiscutiblemente uno de los medicamentos de uso más frecuente que cualquiera puede tomar cuando la necesite. La profilaxis cardiaca depende del efecto antiplaquetario de la aspirina, sustentado en tomar dosis bajas de aspirina todos los días. Sin embargo, el uso diario de aspirina e ibuprofeno, que también se expende sin receta médica, puede cancelar los efectos antiplaquetarios de la aspirina, debido a que el ibuprofeno, que es un inhibidor COX-1, ocupa el mismo sitio enzimático en las plaquetas, pero tiene la cardioprotección de las plaquetas alteradas. Esta interacción se extiende a otros inhibidores de la COX-1, como el naproxeno y el ketoprofeno. En algunas ocasiones, el uso del ibuprofeno no presenta este riesgo, pero es preferible optar por otro antiinflamatorio no esteroideo cuando se indica profilaxis con un antiinflamatorio no esteroideo diario y aspirina diaria. Por lo general, la aspirina debe tomarse dos horas antes del ibuprofeno, para que ésta tenga la oportunidad de interactuar primero con las plaquetas.

En el cuadro 27:3 se describen varias interacciones farmacológicas que ocurren con los anticoagulantes. La vigilancia estrecha y los ajustes adecuados en la dosis garantizarán la seguridad de la terapia de combinación de medicamentos en pacientes que reciben anticoagulantes.

Consideraciones especiales

Es necesario indicar a los pacientes en tratamiento con anticoagulantes que presten atención a la aparición de equimosis, encías sangrantes, hematuria o flujo menstrual inusualmente intenso, ya que son signos de mayor tendencia hemorrágica. También se les debe advertir que eviten el uso concomitante de alcohol o medicamentos que alteren la función plaquetaria, como productos que se expenden sin receta médica que contengan aspirina o salicilatos.

En condiciones ideales, la terapia anticoagulante debe administrarse a la misma hora todos los días. Cada vez que se añadan o eliminen medicamentos del régimen del paciente que recibe anticoagulantes, su estado de coagulación cambiará. Por ello es necesario observarlos estrechamente para determinar la presencia de signos de aumento del sangrado o hemorragia. La fiebre o el exantema que se produce durante la terapia con anticoagulantes debe considerarse como indicación de complicación potencial. Es importarse aconsejar al paciente que acate estrictamente las dosis recetadas de anticoagulantes orales, los cuales no deben interrumpirse, a menos que el médico tratante lo indique de manera específica.

La heparina suele administrarse por infusión intravenosa intermitente. No deben incluirse medicamentos parenterales concomitantes en la sonda de infusión de la heparina (montados) para evitar reacciones potenciales de incompatibilidad que inactivarían a los anticoagulantes. Los anticoagulantes de peso molecular bajo no deben mezclarse con otras infusiones. En el cuadro 27:3 se presentan soluciones de medicamentos que tienen incompatibilidad física reconocida con la heparina. Al extraerse sangre, sobre todo para evaluar el estado de coagulación del paciente, siempre deben tomarse las muestras del brazo opuesto (el que no tiene la sonda IV) para evitar valores falsos del tiempo de tromboplastina parcial activada (*activated partial thromboplastin time*, APTT).

Control de la coagulación

La dosis de todos los anticoagulantes se individualiza según el paciente. La dosis terapéutica se establece y mantiene con base en la evaluación del tiempo de coagulación. Una vez que se estabiliza, se vigila la coagulación del paciente cada cuatro a seis semanas. Para evitar el peligro de hemorragia, debido a demasiado anticoagulante, se mide la coagulabilidad de la sangre antes de que se administre más medicamento. Entre las pruebas que se usan para controlar el estado de coagulación se encuentra el tiempo de coagulación sanguínea, el tiempo de tromboplastina parcial (*partial thromboplastin time*, PTT), el tiempo de protrombina (*prothrombin time*, PT) y la relación normalizada internacional (*international normalized ratio*, INR). Esta última se utiliza porque la respuesta de la tromboplastina a los anticoagulantes varía considerablemente entre lotes. La INR calibra las

CUADRO 27:3 Interacciones farmacológicas con anticoagulantes

Anticoagulante: heparinas

INTERACTÚA CON	RESPUESTA
Aspirina cefalosporinas Dextrán dipiridamol ibuprofeno indometacina NSAID penicilina (dosis elevadas)	Aumento de la hemorragia
dedalera nicotina Antihistamínicos Tetraciclinas	Menor acción anticoagulante
Antibióticos: Amikacina Aminoglucósidos cefaloridina eritromicina Penicilinas Polimixinas Tetraciclinas	Incompatible cuando se mezcla con estas soluciones para infusión parenteral
codeína dopamina hidrocortisona hidroxicina meperidina metadona metilprednisolona morfina proclorperacina prometacina vitaminas (varias)	Incompatible cuando se mezcla con estas soluciones para infusión parenteral
Anticoagulantes orales inhibidores plaquetarios (antiinflamatorios no esteroideos)	Los valores falsos de tiempo de protrombina incrementan la anticoagulación

Anticoagulante: anticoagulantes orales

INTERACTÚA CON	RESPUESTA
hidrato de cloral clofibrato diflusinal ácido etacrínico ácido nalidíxico Penicilinas Salicilatos	Aumento de la hemorragia por desplazamiento de unión a proteínas
Alteplasa Antibióticos: kanamicina neomicina sulfonamidas Tetraciclinas Vitamina E	Aumento del tiempo de hemorragia por menor disponibilidad de vitamina K
amiodarona cloranfenicol cimetidina co-trimoxazol ifosfamida lovastatina metilfenidato omeprazol fenilbutazona propafenona quinidina quinina sulfinpirazona sulfametoxazol-trimetoprim	Aumento de la hemorragia por disminución del metabolismo hepático de los anticoagulantes
Aspirina Cefalosporinas dipiridamol heparina fenilbutazona quinidina quinina Esteroides sulfinpirazona	Aumento de la hemorragia por menos agregación plaquetaria, supresión de la formación de protrombina, interferencia con otros mecanismos de la coagulación

(*continúa*)

CUADRO 27:3 Interacciones farmacológicas con anticoagulantes (*continuación*)

Anticoagulante: anticoagulantes orales (continúa)

INTERACTÚA CON	RESPUESTA
paracetamol Andrógenos Bloqueadores beta clorpropamina clofibrato Corticosteroides ciclofosfamida danazol dextrotiroxina disulfiram eritromicina fluconazol Glucagon hidantoínas vacuna de la influenza isoniacida ketoconazol miconazol Quinolonas propoxifeno propranolol ranitidina Estreptocinasa sulindac tamoxifeno Hormona tiroidea	Incrementa la hemorragia por mecanismo desconocido
Alcohol Barbitúricos carbamacepina etclorvinol glutetimida griseofulvina nafcilina rifampina	Menor efecto anticoagulante por aumento del metabolismo hepático del anticoagulante
hidróxido de aluminio colestiramina colestipol sucralfato	Menor efecto anticoagulante por reducción de la absorción del anticoagulante
Anticonceptivos orales estrógenos Vitamina K	Menor efecto anticoagulante por estimulación de la síntesis del factor de coagulación
Corticoides suprarrenales ácido etacrínico indometacina fenilbutazona Productos de potasio Salicilatos	Efectos ulcerógenos
ácido ascórbico colestiramina Estrógenos Etanol etclorvinol griseofulvina nafcilina Anticonceptivos orales espironolactona Diuréticos tiacídicos Vitamina K sucralfato	Menor efecto anticoagulante de la warfarina o anisindiona por diversos mecanismos

tromboplastinas comerciales de conejo respecto del estándar de referencia internacional humano.

El efecto de la heparina suele valorarse con el tiempo total de coagulación de la sangre y el tiempo de tromboplastina parcial activada. Estas pruebas por lo regular se realizan una hora antes de la siguiente dosis programada de heparina. Por lo general, el PTT se mantiene al doble del valor normal cuando se usa heparina. Debido a su inhibición selectiva de los factores de coagulación que se relacionan con los reactivos de control del APTT, no es posible vigilar con precisión los medicamentos de peso molecular bajo. El efecto terapéutico de estos medicamentos se valora mediante cifras de rutina de sangre total y plaquetas, y con base en el análisis de orina durante el transcurso del tratamiento.

Los anticoagulantes orales deben vigilarse con el tiempo de protrombina (PT) de una etapa o la INR. Debido al inicio largo de acción de estos medicamentos, la dosis inicial no puede cambiarse durante tres a cinco días, ya que toma este tiempo lograr la respuesta anticoagulante pico. Durante este intervalo, la evaluación del tiempo de protrombina periódico indica el grado de supresión del coágulo.

El tiempo de protrombina puede mantenerse de 1.2 a 1.5 veces el control, que es un valor de 2 a 4 en la INR. Se sabe que la heparina interfiere con las determinaciones precisas del tiempo de protrombina cuando se administra en conjunto con anticoagulantes orales. Cuando se requieren, los anticoagulantes orales deben administrarse durante por lo menos cinco horas después de la última dosis IV o 24 horas después de la última dosis SC para lograr un resultado preciso del tiempo de protrombina.

Enzimas trombolíticas

Las enzimas trombolíticas se usan para disolver los coágulos preformados y, por consiguiente, se las conoce como "destructores de coágulos". Estas enzimas estimulan la síntesis de fibrinolisinas que desintegran al coágulo en productos solubles. Entre esta clase de medicamentos se encuentran: urocinasa, estreptocinasa, anistreplasa, alteplasa y reteplasa. La alteplasa, que también se conoce como activador plasminógeno tisular (*tissue plasminogen activator,* tPA), y la reteplasa son enzimas trombolíticas que se producen por biotecnología del DNA recombinante. La alteplasa es una glucoproteína purificada (527 aminoácidos) que se une a la fibrina en el coágulo, estimula la conversión de plasminógeno en plasmina e inicia la disolución del coágulo (fibrinólisis). La reteplasa se deriva de la glucoproteína alteplasa y contiene 355 de 527 aminoácidos.

Las enzimas trombolíticas se usan para hacer lisis en los émbolos pulmonares y las trombosis de las arterias coronarias durante el infarto agudo del miocardio. Para ser de máxima utilidad, las enzimas deben administrarse lo más pronto posible después de indicarse que ha ocurrido un coágulo o infarto. Para el tratamiento del infarto agudo del miocardio, el tiempo oportuno para la administración del medicamento con objeto de lograr la disolución del coágulo suele ser de 1 a 6 h a partir del inicio de los síntomas. En caso de embolia pulmonar, el tiempo para iniciar el tratamiento puede ser de unos cuantos días. Existen pruebas de que la estreptocinasa es tan eficaz como la alteplasa, aunque el costo del tratamiento con esta última es radicalmente más costoso que con la estreptocinasa. El costo del producto es reflejo del proceso de desarrollo biotécnico del medicamento y no necesariamente de una mejora clínica significativa del tratamiento respecto de otros productos existentes.

Administración de la dosis

En virtud de que las enzimas trombolíticas son proteínas, se administran por infusión parenteral, generalmente por vía intravenosa. En calidad de proteínas que son de origen natural o de tecnología recombinante, la cantidad de sustancia activa se proporciona en Unidades Internacionales (*International Units*, IU) (bioanálisis) o su equivalente en miligramos. Para el tratamiento de trombosis venosa o arterial profunda se administran 250 000 IU de estreptocinasa por vía IV durante 30 minutos, seguidas de 100 000 IU por hora hasta por 72 horas. Para el tratamiento de infarto agudo del miocardio se administra la ampolleta disponible de 1'500 000 IU diluida en 45 ml, como dosis total, al cabo de 60 minutos. La estreptocinasa (y la urocinasa) también se usa (250 000 IU por 2 ml) para despejar las cánulas arteriovenosas ocluidas. La anistreplasa se administra en 30 unidades, durante 2 a 5 min, en tanto que la alteplasa se administra en 100 mg (58 millones de IU), en dosis divididas, durante un periodo de dos a tres horas.

Al final de la infusión de estreptocinasa o urocinasa, el tratamiento suele continuar con infusión de heparina, la cual se inicia sólo después de que el tiempo de trombina haya disminuido a menos de dos veces el control normal (por lo general, tres a cuatro horas después de completarse la infusión de urocinasa). Después de infusión IV constante (4 400 unidades por kg/h), el hígado elimina la urocinasa (al cabo de 20 minutos), mediante un mecanismo que no se ha esclarecido. La alteplasa se elimina rápidamente de la sangre al cabo de cinco a 10 minutos después de terminar la infusión.

Efectos adversos

La hemorragia es el principal efecto adverso que se relaciona con el uso de enzimas trombolíticas. No se recomienda el uso concomitante de heparina, anticoagulantes orales o medicamentos que se sabe alteran el funcionamiento plaquetario (aspirina y antiinflamatorios no esteroideos) por aumento del riesgo de hemorragia. Debido a que estos medicamentos son enzimas, han producido reacciones alérgicas ligeras en pacientes, como exantema, prurito, náusea, cefaleas, fiebre, broncospasmo o dolor musculoesquelético. Aunque las reacciones alérgicas graves a la terapia con enzimas quizá haga necesario interrumpir el medicamento, las reacciones más leves suelen controlarse con antihistamínicos o corticosteroides. Las contraindicaciones para el uso de trombolíticos incluyen estado como hemorragia interna activa, accidente vascular cerebral (*cerebral vascular accident*, CVA) en los últimos dos meses, cirugía intracraneal o intramedular o tumores intracraneales. Alteplasa y reteplasa se han relacionado con choque cardiógeno, arritmias e isquemia recurrente entre los efectos adversos informados. Sin embargo, éstas son secuelas frecuentes del infarto del miocardio y no se ha establecido si pueden atribuirse o no al medicamento.

Indicaciones clínicas

Las enzimas trombolíticas han sido aprobadas para uso en el tratamiento de infarto agudo del miocardio, accidente isquémico y embolia pulmonar. La estreptocinasa también ha recibido aprobación para causar lisis en trombos venosos profundos. La estreptocinasa y la urocinasa se han administrado para despejar cánulas arteriovenosas ocluidas o catéteres IV obstruidos por sangre coagulada o fibrina.

Las enzimas trombolíticas se expenden en polvo (polvo liofilizado) con cantidades variables de sustancia activa que debe reconstituirse antes de la infusión. Estos productos se almacenan en forma de polvo a temperatura ambiente (15 a 30°C) o se refrigeran (2 a 8°C) antes de reconstituirse.

Las enzimas deben reconstituirse antes de usarse, aunque la solución de urocinasa es estable hasta por 24 horas y se puede usar incluso 8 h después de la reconstitución. Las soluciones no utilizadas deben desecharse después de ese tiempo. La alteplasa tiene el requerimiento adicional de que debe protegerse de exposición excesiva a la luz. *No debe añadirse otro medicamento a ninguna de estas soluciones de infusión de enzimas*.

Coagulantes/hemostáticos

Hay ocasiones en que se necesita un medicamento para disminuir la incidencia o gravedad de la hemorragia. Se mencionó el uso de vitamina K_1 y de sulfato de protamina como antídotos específicos para la sobredosis con anticoagulantes. Es limitada la cantidad de sustancias que son útiles para detener la



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Debido a que muchos de los anticoagulantes se utilizan en el ámbito controlado del hospital, la observación estrecha del paciente reduce al mínimo el riesgo que acompaña el inicio de reacciones adversas. En el ámbito del hospital se asume que las interacciones farmacológicas que potencian el sangrado, como los inhibidores plaquetarios (aspirina, antiinflamatorios no esteroideos), se evitan en lo posible cuando el equipo médico y farmacéutico revisa el expediente del paciente con frecuencia. El paciente sin duda puede continuar tomando anticoagulantes orales en consulta externa como profilaxis crónica para embolia. Por consiguiente, es necesario proporcionar instrucciones claras no sólo al paciente, sino a los familiares y amigos que tal vez participen en el cuidado en casa del paciente. Las reacciones adversas con esta clase de fármacos son potencialmente de peligro de muerte y requieren comunicarse al médico de inmediato.

Instrucciones para el paciente

Como precaución de seguridad general, los pacientes que toman anticoagulantes deben portar consigo una identificación que indique el medicamento, la razón de uso y el potencial de que ocurra hemorragia.

Debe decirse con toda claridad al paciente que la dosificación es sumamente individual y que quizá sea necesario ajustarse varias veces para obtener los mejores resultados. Por este motivo, se insta a los pacientes a acatar el horario de los medicamentos y las consultas de seguimiento, durante las cuales se vigilará el estado de coagulación. Los anticoagulantes orales deben tomarse a la misma hora todos los días.

Antes de someterse a trabajo dental u otro tipo de cirugía, el paciente debe consultar al médico que está vigilando la terapia anticoagulante.

Medicamentos concomitantes

Es necesario recordar al paciente que no interrumpa los demás medicamentos, a menos que así lo indique el médico. La interrupción abrupta de otros medicamentos puede alterar la dinámica del anticoagulante oral.

También debe indicarse al paciente que evite la aspirina y fórmulas que no requieren receta médica y que contienen productos que se sabe interfieren con la agregación plaquetaria, como el ibuprofeno.

Notificar al médico

Debe instruirse al paciente y a su familia que informen al médico de inmediato si ocurren signos de hemorragia para evaluación. Cuando la dosis se cambia o se interrumpe por cualquier motivo, se instruye al paciente a que busque signos que puedan indicar cambios del estado de coagulación, como encías con sangrado, equimosis, petequias, hemorragia nasal, hematuria, hematemesis o menstruación más intensa que lo normal. El paciente quizá deba cambiar a un cepillo de dientes suave o navaja de afeitar eléctrica para evitar la irritación que podría predisponer a sangrado.

Uso en el embarazo

La Food and Drug Administration (FDA) ha designado a los anticoagulantes orales con la categoría X.

Cualquier plan de embarazarse, o el descubrimiento de que la paciente está embarazada, debe notificarse al médico de inmediato.

Los anticoagulantes orales atraviesan la barrera placentaria y dan por resultado hemorragia, y tal vez anormalidades cerebrales y oculares en el feto, y anormalidades del sistema nervioso central, entre otras.

Los anticoagulantes parenterales, incluidos los trombolíticos, han recibido las categorías B y C. Su uso sólo se recomienda en el embarazo cuando el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.

hemorragia que se presenta por otras causas. El ácido aminocaproico, en particular, inhibe la activación de fibrinolisina en situaciones de disolución excesiva de coágulos. En dosis de 5 g por vía oral o IV, este ácido estimula la coagulación y se cree que se concentra en el **trombo** (coágulo) recién formado para que éste no se disuelva. El peligro principal con el uso del ácido aminocaproico es la producción de trombosis generalizada. De otro modo, los efectos secundarios incluyen cefalea, diarrea, calambres y exantema.

La trombina se obtiene del ganado y es activadora directa de la formación de fibrina. Esta proteína plasmática inicia la formación de coágulos cuando se aplica de manera tópica a las lesiones en supuración activa. Se expende en paquetes de 1 000 a 10 000 unidades de polvo esterilizado. La trombina nunca se administra por vía IV, debido al peligro potencial de trombosis generalizada o reacciones antigénicas.

Esponjas hemostáticas

Para absorber el exceso de sangre y de líquidos y controlar la hemorragia en procedimientos en que la suturación no es efectiva ni práctica, como cirugía bucal, dental, oftálmica y prostática, se usan tres preparaciones populares de esponjas de gelatina o celulosa. La esponja de gelatina (*Gelfoam*), la película de gelatina (*Gelfilm*) y la celulosa oxidada (*Oxycel, Surgicel, Hemo-Pak*) se expanden al entrar en contacto con cantidades grandes de sangre, y también permiten la coagulación en sus superficies cuando se utilizan como vendajes y empaques quirúrgicos. Se aplican tópicamente para controlar hemorragia en situaciones como amputación, resección de órganos internos y ciertos tipos de neurocirugía. La mayor parte de estos empaques es absorbida en última instancia por el cuerpo con poco o ningún efecto nocivo. La celulosa oxidada, en particular, no puede usarse como implante permanente porque interfiere con la regeneración ósea, y también es posible que ocasione la formación de quistes y reduzca la epitelización (curación) de heridas superficiales.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Relacione la descripción en la columna izquierda con el término adecuado de la columna derecha.

___ **1.** Acumulación de varios coágulos de sangre para formar un tapón.

___ **2.** Pérdida de cabello o calvicie.

___ **3.** Inflamación de las paredes de las venas debido a la presencia de coágulos de sangre.

___ **4.** Aparición de eritrocitos o sangre en la orina.

___ **5.** Coágulo de sangre.

a. alopecia

b. hematuria

c. tromboembolia

d. tromboflebitis

e. trombo

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

6. ¿Cuáles son las etapas principales de la coagulación? _____

7. Explique cómo actúan los antitrombóticos. _____

8. ¿En qué difiere la heparina de los anticoagulantes orales? _____

9. ¿Qué factores permiten que la heparina tenga inicio rápido de acción? _____

10. ¿Cómo ejercen los anticoagulantes orales su efecto antitrombótico? ¿Cuáles factores de la coagulación se ven afectados? ¿Por qué tienen los anticoagulantes orales inicio de acción más largo? _____

11. Mencione dos contraindicaciones específicas para el uso de dicumarol y warfarina sódica. _____

12. ¿Cuáles son los efectos de la aspirina en la terapia anticoagulante? _____

13. Explique la toxicidad principal que se relaciona con la terapia anticoagulante. _____

14. ¿Por qué no es útil la vitamina K_1 en casos de sobredosis con heparina? _____

15. ¿Cómo pueden controlarse los efectos de los anticoagulantes orales o la heparina antes de administrar la siguiente dosis programada? _____

16. ¿Cuándo se prefiere la heparina a las cumarinas? _____

17. ¿Cuáles son tres contraindicaciones para el uso de anticoagulantes? _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

18. Cualquier tipo de anticoagulante se contraindica en pacientes con ciertas alteraciones de la salud. Mencione esas alteraciones. _____

19. En virtud de que la duración de acción de la warfarina es larga (dos a 10 días), la hemorragia por toxicidad requiere el uso de un antídoto. Si se usa fitonadiona, ¿cuándo se esperaría ver resultados utilizando el tiempo de protrombina? _____

20. Debido a que la warfarina interactúa con gran variedad de medicamentos, es necesario advertir a los pacientes que interrumpan sus medicamentos actuales. ¿Qué se les debe advertir en relación con añadir u omitir medicamentos? ¿Qué pueden esperar los pacientes que suceda? _____

Conexión en Internet

En Internet hay series de preguntas, estudios de caso, discusiones y clubes sobre farmacología que abordan los temas de anticoagulantes, heparina, tratamiento de paraplejía y uso de estos medicamentos durante el embarazo.

a. Entre a la página www.heartcenteronline.com y revise la amplia gama de información para instruir a estudiantes, pacientes e investigadores del área de la salud sobre trastornos, como la paraplejía, los ataques cardiacos y los medicamentos que se utilizan para estos casos. El sitio proporciona diversos "exámenes" para evaluar el perfil de bienestar de cada persona o calcular factores de riesgo como diabetes, tensión e inmunidad, salud cardiaca y femenina, y colesterol. Puede revisar la lista de la A a la Z, seleccionar "anticoagulantes", y un hipervínculo lo llevará a una pantalla totalmente interactiva, la cual presenta una videobiblioteca sobre factores acerca de la paraplejía, ataques al corazón y enfermedad vascular periférica. Algunos módulos tienen unas preguntas sobre el material para evaluar la comprensión de la información. También es posible registrarse (sin costo) para obtener acceso a información médica adicional.

b. Otro sitio excelente es www.thrombosisonline.com, que recibe apoyo de la División de Educación Médica de Aventis Pharmaceuticals. En este sitio se presenta información a los pacientes y sus familias, y por lo tanto anticipa la necesidad del espectador de una presentación en multimedia para comprender la información. Se proporcionan animaciones sobre la formación de coágulos sanguíneos y trombosis venosa profunda (DVT). Las herramientas de recursos incluyen un índice y calculadora de calorías, y un examen para desarrollar conocimiento.

c. La Biblioteca Nacional del Congreso de Estados Unidos brinda apoyo a Medlineplus en http://medlineplus.gov. En este sitio se puede consultar información específica sobre medicamentos que se expenden con receta médica y sin ésta, se tiene acceso a enciclopedias médicas o se puede consultar cualquiera de 150 guías interactivas en video.

Lecturas adicionales

Avery, C. 1995. Improvement in heparin prophylaxis. *Nursing Times* 91 (20):11.

Harrison, M. 1997. Central venous catheters, a review of the literature. *Nursing Standards* 11 (27):43.

Herman, W. W. 1997. Current perspectives on dental patients receiving coumarin anticoagulant therapy. *Journal of the American Dental Association* 128 (3):327.

Kay, R. 1995. Low molecular weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine* 333 (24):1588.

Normal, E. M. 1997. Low dose heparin in pediatric IVS. *American Journal of Nursing* 97:161.

Stevenson, A. L. 1997. International normalized ratio in anticoagulant therapy: Understanding the issues. *American Journal of Critical Care* 6 (2):88.

capítulo

28

Nutrición y tratamiento

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

acidosis: alteración del equilibrio acidobásico cuando el pH de la sangre se encuentra por debajo de 7.4.

alcalosis: alteración del equilibrio acidobásico cuando el pH de la sangre es superior a 7.4.

aminoácidos esenciales y ácidos grasos: sustancias que se requieren para el funcionamiento corporal crítico para sostener la vida y que el cuerpo no produce.

anión: ion de carga negativa.

catión: ion de carga positiva.

composición porcentual: medida común de concentración de las soluciones; se refiere a gramos de soluto por 100 ml de solución.

electrólito: mineral disuelto que puede conducir una corriente eléctrica y que existe como ion.

hipervitaminosis: acumulación de vitaminas (liposolubles) en tejidos de almacenamiento que crea un estado nocivo relacionado con exceso de sustancia.



Enfoque del capítulo

Los cambios en el agua corporal influyen en la actividad de las sustancias bioquímicas y minerales esenciales. Por consiguiente, es importante explicar el funcionamiento de varios electrólitos importantes y lo que sucede cuando se altera el equilibrio normal de líquidos.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo, será capaz de:

- describir la diferencia entre una sustancia productora de energía y minerales, y presentar un ejemplo de cada una
- describir el papel de las vitaminas en el funcionamiento de los tejidos
- mencionar las vitaminas hidrosolubles y describir por lo menos tres enfermedades que resultan de la deficiencia de vitaminas
- mencionar las vitaminas liposolubles y dos formas en que puede suscitarse deficiencia
- mencionar dos compartimientos importantes de líquido corporal y el catión principal que se encuentra en cada compartimiento
- explicar las funciones principales de sodio, potasio y calcio
- describir la importancia del hidrógeno en relación con la acidosis y la alcalosis de la sangre
- mencionar tres soluciones intravenosas diferentes y sus usos principales

isotónico: concentración de sal normal de la mayor parte de los líquidos corporales; concentración de sal de 0.9%.

nutrición parenteral total (TPN): combinación de sustancias nutritivas que pueden incluir aminoácidos, carbohidratos, vitaminas y minerales (electrólitos) que se infunden a pacientes que no pueden absorber estas sustancias del conducto gastrointestinal por alteración o enfermedad. La combinación y concentración de sustancias nutritivas varía de acuerdo con las necesidades del paciente.

terapéutica líquida IV: infusión de cantidades grandes de líquido en una vena para aumentar el volumen de sangre o proporcionar nutrición.

Sustancias nutritivas

En el capítulo 1 se definió medicamento como una sustancia que altera el funcionamiento de un sistema viviente. Las sustancias que se mencionan en este capítulo no se consideran tradicionalmente medicamentos, aunque alteran el funcionamiento de los sistemas vivientes. De hecho, estas sustancias se requieren para mantener el funcionamiento normal y, más importante aún, ¡son esenciales para la vida! El cuerpo puede hacer tejidos, construir y reparar órganos, y mantener la actividad y el crecimiento mientras se encuentren disponibles vitaminas, minerales, sustratos productores de energía y agua. El cuerpo no puede sintetizar vitaminas y minerales, y por ello debe confiar en una fuente externa para proporcionar los requisitos diarios. Los sustratos productores de energía, que incluyen proteínas, carbohidratos y grasas, pueden ser sintetizados por el cuerpo. Sin embargo, el cuerpo depende de una fuente externa para proporcionar bloques constitutivos "esenciales". Los **aminoácidos y ácidos grasos** esenciales son nueve de 20 aminoácidos y dos ácidos grasos que el cuerpo no puede producir de elementos básicos. En el cuadro 28:1 se presentan estas sustancias energéticas esenciales.

CUADRO 28:1 Aminoácidos y ácidos grasos esenciales

AMINOÁCIDOS	ÁCIDOS GRASOS
Arginina*	Linolénico (ácidos grasos poliinsaturados omega-3)
Histidina	
Isoleucina	
Leucina	Linoleico (ácidos grasos poliinsaturados omega-3)
Lisina	
Metionina	
Fenilalanina	
Treonina	
Triptófano	
Valina	

* La arginina es esencial bajo ciertas condiciones.

Dieta y enfermedad

Aun antes de que se identificara su importancia bioquímica, se asumía que la dieta proporcionaba cantidades amplias de vitaminas, minerales y alimentos energéticos para mantener la actividad cotidiana. Sin embargo, el contenido de la dieta varía con la cultura, el grupo étnico y la ubicación geográfica, porque surgen patrones alimenticios de acuerdo con el tipo de alimentos disponibles en la región. Las personas que viven en el Círculo Ártico consumen una gama de alimentos diferentes a los que habitan en América Central o el sudeste de Asia. No obstante, todas las dietas deben satisfacer las exigencias cotidianas de combustible y aminoácidos y ácidos grasos esenciales que se absorben de productos vegetales o animales.

En las personas sanas menores de 70 años en Estados Unidos es difícil (pero no imposible) encontrar deficiencia de la mayor parte de las vitaminas y minerales. Las dietas mal balanceadas o las que son resultado del nivel de pobreza indudablemente limitan la oportunidad de absorción adecuada de aminoácidos, vitaminas y minerales esenciales. Aun en presencia de afluencia y abundancia, la composición de la dieta puede tener tal variación que las cantidades de algunas de las vitaminas y algunos de los minerales absorbidos no satisfacen el nivel necesario para sustentar la actividad normal. Además, la reducción del funcionamiento de los órganos que acompaña a la edad, los medicamentos y las enfermedades aceleran la depleción de algunos elementos. El valor de las vitaminas, minerales y sustratos se observa fácilmente en estados resultantes de deficiencias, y que producen desde cabello opaco y quebradizo hasta malformaciones eritrocitarias, anemias crónicas y neuritis. En el cuadro 28:2 se presentan las alteraciones que se han correlacionado con deficiencia de vitaminas. En las investigaciones se sustenta continuamente la relación entre dieta y enfermedad, incluidos ciertos cánceres.

CUADRO 28:2

Vitaminas y minerales: porciones recomendadas en la dieta y estados ocasionados por deficiencia

	RDA*	ESTADOS OCASIONADOS POR DEFICIENCIA	CAPÍTULO**
Vitamina A	1 000 (800) μg	Ceguera nocturna, piel seca, disminución del crecimiento celular epitelial	—
Vitamina C	60 (60) mg	Encías sangrantes, equimosis, dientes sueltos	—
Vitamina D	200 (200) IU	Pérdida ósea, calcio sérico	38
Vitamina E	12 (15) IU	Posible anemia	—
Vitamina K	80 (65) μg	Hemorragia, menor coagulación	27
Tiamina (B_1)	1.5 (1.1) mg	Anorexia, estreñimiento, neuritis periférica	—
Riboflavina (B_2)	1.7 (1.3) mg	Glositis, prurito ocular, vascularización	—
Niacina (B_3)	15 (19) mg	Insomnio, delirios, confusión	29
Piridoxina (B_6)	2 (1.6) mg	Anemia, convulsiones	—
Folato	200 (180) μg	Anemia macrocítica, neuropatía	30
Cianocobalamina (B_{12})	2 (2) μg	Anemia macrocítica, falta de coordinación muscular	30
Calcio	800 (800) mg	Pérdida ósea	38
Hierro	10 (15) mg	Anemia microcítica	30

* Porciones Recomendadas para la Dieta (*Recommended Dietary Allowance*, RDA) en varones de 70 kg (mujeres de 60 kg), de 20 a 50 años de edad.
** En otros capítulos de este libro se presenta información adicional.

En estudios internacionales se ha confirmado que las cantidades grandes de grasa o de carnes curadas con sal o ahumadas se relacionan con índices elevados de cáncer de próstata, estómago y esófago. Las dietas también proporcionan antioxidantes naturales (vitaminas A, C y E) que se relacionan con incidencias menores de cáncer.

Porciones recomendadas para la dieta y porciones diarias recomendadas en Estados Unidos

Las sugerencias para la cantidad diaria de cada elemento necesario para prevenir estados de deficiencia se determinaron hace varios años en las Porciones Diarias Recomendadas en Estados Unidos (*U.S.-Recommended Daily Allowance*, U.S.-RDA) y las Porciones Recomendadas para la Dieta (*Recommended Dietary Allowance*, RDA). Las U.S.-RDA y las RDA no son intercambiables. Si bien ambas proporcionan información, la Food and Drug Administration utiliza las U.S-RDA (que antes se conocían como los Requerimientos Diarios Mínimos) en la vigilancia de la calidad del procesamiento de alimentos para consumo humano que anuncian los fabricantes. En Estados Unidos, los estándares de nutrición que se incluyen en las etiquetas de los productos deben satisfacer los requisitos que representan las U.S.-RDA.

El Consejo Nacional de Investigación y la Dirección de Alimentación y Nutrición de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos publica las Porciones Recomendadas para la Dieta (RDA), que no son un requisito, sino una sugerencia para el consumo diario de elementos que el cuerpo no produce. Las recomendaciones se derivan de personas sanas que consumen una dieta balanceada diaria de 2 000 calorías, de cuatro grupos de alimentos básicos. Los varones sanos de referencia estándar pesan 70 kg y las mujeres 60 kg, y tienen entre 20 y 50 años de edad. La dieta y la masa muscular de muchos ancianos es considerablemente diferente de la de los adultos jóvenes. Sin embargo, aún no se determinan las porciones en la dieta para esta población.

Recomendaciones para la dieta

Salvo por alteraciones (osteoporosis, anemia perniciosa, anemia ferropriva, degeneración de mielina) que son resultado de deficiencia confirmada de vitaminas o minerales, por lo general no se recomiendan complementos orales ni parenterales. Los consejos médicos convencionales sugieren que

CUADRO 28:3

Consumo diario de alimentos recomendados para adultos y ancianos sanos

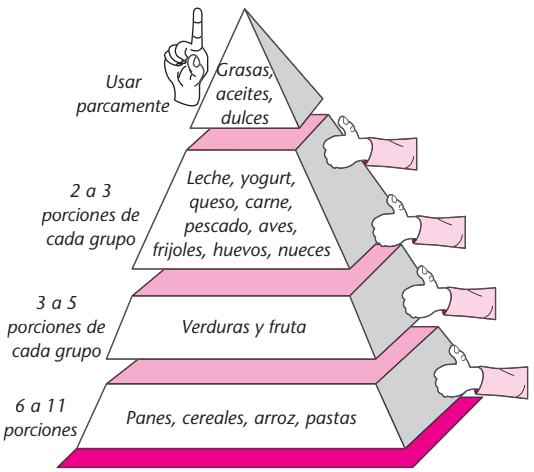
GRUPOS DE ALIMENTOS	PORCIONES MÍNIMAS DIARIAS PARA ADULTOS SANOS	ANCIANOS
Leche, queso, productos lácteos	2	3–5
Carne, aves, pescado, gramíneas	2	2–3
Vegetales, frutas	4	3–5
Pan, cereal, grano integral (cereal enriquecido o fortificado)	4	4–6

una dieta sana puede proporcionar los requerimientos diarios adecuados de vitaminas y minerales. En el cuadro 28:3 se presentan las porciones recomendadas para adultos y ancianos sanos para una dieta balanceada que proporcione nutrición, energía, y vitaminas y minerales esenciales. Los estados específicos como el embarazo y el rendimiento atlético incrementan la demanda de algunos de estos elementos y se benefician de los complementos dietéticos. Asimismo, cada vez es mayor la evidencia de que los complementos vitamínicos para adultos pueden ser útiles para prevenir cáncer (de la próstata, vitamina E), reducir al mínimo las toxicidades de la quimioterapia (vitaminas A, E, C) y la desmineralización ósea (ancianos, vitamina D).

Pirámide guía de alimentos

En una dieta bien equilibrada se incorporan diariamente porciones de todos los grupos de alimentos recomendados. El Departamento de Agricultura de Estados Unidos (*United States Department of Agriculture*, USDA) desarrolló una guía nutricional que se conoce como la pirámide de los alimentos (véase la figura 28:1), que describe visualmente la relación de los grupos de elementos necesarios para proporcionar las vitaminas esenciales, minerales y fibra todos los días. La base de la dieta, y de la pirámide, es el grupo de panes y granos. En condiciones ideales, deben consumirse cinco a 11 porciones de panes y granos diariamente, así como tres a cuatro porciones, cada una, de frutas y verduras, y dos a tres porciones de productos lácteos (leche, queso y yogurt) y de proteínas, como carne, pescado, aves y nueces. Los grupos de alimentos individuales no pueden sustituirse por otros, porque ningún solo grupo contiene el complemento total recomendado de vitaminas, minerales o sustancias combustibles (carbohidratos, proteínas, grasas). Cabe notar que el grupo más pequeño en la punta de la pirámide contiene grasas, aceites y dulces. Aunque

FIGURA 28:1



las grasas forman parte esencial del consumo diario de alimentos, el elevado número de calorías y el valor nutricional limitado que se asocia a este grupo justifica atención especial en su consumo diario.

Los tamaños de las porciones varían con cada grupo de alimentos. Una porción incluye:

Panes, cereales, arroz, pasta y otros granos
- ***1 rebanada de pan***
- ***½ pan para hamburguesa, bolillo o bisquet***
- ***una tortilla de harina de 22 cm***
- ***½ taza de pasta o arroz cocido, o cereal***
- ***30 g de cereal listo para comerse***
- ***2 a 4 galletas saladas***

Frutas o verduras
- ***½ taza a ¾ de taza de moras crudas o frutas o verduras cortadas***
- ***¾ de taza de jugo de verduras o de frutas***

- ***1 taza de verduras crudas con hojas, como la lechuga***
- ***una manzana de tamaño medio, un plátano, una naranja o ½ toronja***

Carne, pescados, aves, frijoles, huevos
- ***2 a 3 onzas de carne magra, aves o pescado cocido***
- ***1 taza de frijoles (secos) o lentejas cocidas***
- ***2 huevos***
- ***4 cucharadas de mantequilla de maní***

Leche, yogurt, queso
- ***1 taza de leche o yogurt***
- ***45 g de queso natural***
- ***70 g de queso procesado***
- ***1 taza a ¾ de taza de helado***

Por último, la cantidad de alimentos que se consuman diariamente proporcionará calorías, o combustible, para el funcionamiento fisiológico normal. Por supuesto, el número de calorías que necesita cada persona depende de la edad, el género y el nivel de actividad diaria. Una persona moderadamente activa puede ser la que trabaja, incluido el mantenimiento del hogar, pero que no realiza mucho ejercicio, además de sus actividades laborales. La persona inactiva es la que no hace ejercicio y se esfuerza muy poco al día; no ha caminado, por ejemplo, pues prefiere salir en automóvil o quedarse sentado en casa. Cuando el consumo calórico de cualquier combinación de alimentos (incluso las opciones saludables) es mayor que el gasto de energía, el peso aumentará.

VITAMINAS

Las vitaminas se han considerado tradicionalmente "sustancias naturales", y más aditivos alimenticios que medicamentos. Aunque la vitamina K y la niacina se usan en dosis que producen efectos farmacológicos (coagulación sanguínea, reducción del colesterol), las vitaminas se relacionan principalmente con actividad tisular sistemática. Aunque actúan como cofactores que facilitan las reacciones bioquímicas en todos los tejidos, el espectro de su importancia todavía está en descubrimiento. Se sabe que hay más de 300 reacciones metabólicas o enzimáticas que requieren vitaminas para funcionar en forma adecuada.

Las vitaminas se clasifican como liposolubles (A, D, E, K) o hidrosolubles (C y B). Las primeras se almacenan característicamente bien en el hígado y los tejidos adiposos, y se ven afectadas por estados en que se limita la absorción de grasas, como obstrucción biliar, enfermedad pancreática, cirrosis hepática y resinas absorbentes (colestiramina). Estas vitaminas se absorben en un estado de provitamina y son convertidas metabólicamente en el intestino o riñones en el compuesto activo que produce una acción específica. Las vitaminas hidrosolubles se absorben sin dificultades del conducto intestinal y en ellas no influye el funcionamiento biliar. Debido a que estas vitaminas no se almacenan en el cuerpo, se eliminan con más facilidad a través de la excreción renal.

VITAMINAS LIPOSOLUBLES

Vitamina A

Fuente

El betacaroteno (provitamina A) es el miembro más importante del grupo de compuestos biológicamente activos que se conoce como vitamina A. La vitamina A_1 (retinol) se encuentra en aceites de hígado de pescado, hígado de animales, vegetales amarillos, aceite de coco, en el perejil y las hojas de diente de león. El retinol sintético proporciona niveles de sangre más consistentes que los recursos dietéticos. La actividad de la vitamina A se expresa como equivalente de retinol (*retinol equivalents*, RE), donde un RE es igual a 1 μg de retinol o 6 μg de betacaroteno.

Funcionamiento en el cuerpo

La vitamina A se requiere absolutamente para la producción de la proteína púrpura visual (rodopsina). El betacaroteno de la dieta es convertido a retinol en el intestino, y el retinol se combina con la proteína opsina para formar la rodopsina. Esta proteína permite a las células especializadas de la retina (bastones) adaptarse a luz de muy baja intensidad (adaptación a la oscuridad). Sin betacaroteno, los bastones no responden y el resultado es "ceguera nocturna". La vitamina A también participa en la síntesis de ácido ribonucleico (RNA), colesterol y proteínas, y preserva la integridad de las células epiteliales. Mediante estas vías, la deficiencia de vitamina A retrasa el crecimiento celular y ocasiona piel engrosada y seca.

Indicación clínica

La vitamina A se administra por vía oral como tratamiento de reemplazo en estados de deficiencia resultantes de enfermedad biliar, pancreática y hepática, gastrectomía parcial y fibrosis quística. La vitamina A parenteral también se utiliza para trastornos como anorexia, síndrome de malabsorción o vómito, cuando la administración oral no es posible.

Se usa asimismo de manera tópica para abrasiones de la piel, quemaduras menores, quemadura solar, dermatitis del pañal, irritación cutánea no infectada

a causa de drenajes permanentes, como en casos de colostomía o ileostomía.

El ácido de vitamina A (ácido 13-retinoico), ácido *trans*-retinoico) se usa en el tratamiento del acné vulgar. Al reducir la producción de sebo (aceite) y estimular el recambio celular epitelial, los ácidos retinoicos mejoran el acné quística y previenen el engrosamiento de la piel (queratinización) que ocurre con el acné crónica.

Tratamiento de la deficiencia

La RDA diaria para vitamina A es de 1 000 μg (RE) en varones, 800 μg (RE) en mujeres y 800 a 1 300 μg (RE) en embarazadas y madres que están lactando. El tratamiento de la deficiencia en adultos va de 100 000 a 500 000 IU al día, hasta por dos semanas. El tratamiento más allá de las dos semanas puede fluctuar entre 10 000 y 20 000 IU diarias durante dos meses. Las fórmulas orales se expenden sin receta médica solas, o en productos de multivitaminas. Las formas oral e inyectable de vitamina se expenden con receta médica.

Tratamiento del acné

Los ácidos retinoicos (isotretinoína, tretinoína) se expenden como fórmulas orales que se toman dos veces al día hasta por 20 semanas y como gel tópico que se aplica una vez al día. Las fórmulas tópicas en crema o líquido se adhieren a las manos y por ello es necesario lavarse cabalmente antes de la aplicación, para evitar exposición inadecuada a otros tejidos sensibles, como los ojos.

Productos

La cantidad de productos disponibles de vitamina A es enorme. Entre las fórmulas orales y parenterales de vitamina A sola se encuentran *Aqualsol A* y *Palmitate-A 5000*. Las fórmulas tópicas para la piel que se obtienen sin receta médica son combinaciones de vitamina A con vitamina D o E, o ambas, e incluyen *Desitin A y D, Comfortine, Lobana Peri-Garde, Lazer Creme* y *Aloe Grande*. Los ácidos retinoicos se expenden con receta médica para aplicación tópica (Retin-A) y administración oral (Accutane).

Sobredosis

Puede suscitarse **hipervitaminosis** porque las personas sanas deben tener reservas adecuadas de vitamina en el hígado. La toxicidad que se observa varía con la edad y la condición de la persona, así como con la dosis ingerida. La toxicidad aguda puede producir cefalea, irritabilidad y vértigo, relacionado con aumento de la presión craneal. Los síntomas de toxicidad crónica incluyen letargo, descamación (desprendimiento del revestimiento epitelial), piel seca y agrietada, artralgia y síndrome hepático similar a la cirrosis. Después del diagnóstico preciso de la sobredosis, se interrumpen los complementos de vitamina A y, de ser necesario, se inicia tratamiento de apoyo con prednisona. Las enzimas del funcionamiento hepático se vigilan hasta que mejore el perfil clínico del paciente.

La sobredosis característica por hipervitaminosis A puede ser resultado del uso excesivo de la fórmula oral, y de la ingestión oral accidental de la crema tópica o las fórmulas líquidas. Entre los síntomas se observan cefalea, vómito, enrojecimiento facial, mareo y dolor abdominal. Los síntomas se detienen cuando se interrumpe el tratamiento.

Contraindicación

El ácido retinoico oral (Accutane) se contraindica en embarazadas o en mujeres que anticipan embarazarse, ya que han ocurrido malformaciones fetales humanas y puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo, consecutivo al tratamiento a mujeres con ácido retinoico cuando estaban embarazadas. La ***Food and Drug Administration (FDA) ha clasificado este producto en categoría X del embarazo***, debido al potencial de que el feto expuesto se vea afectado por el ácido retinoico circulante en la madre. La fórmula tópica de ácido retinoico no se relaciona con malformación fetal. Sin embargo, su uso durante el embarazo sólo debe considerarse cuando el beneficio justifica el riesgo potencial. La fórmula tópica ha sido asignada como categoría C del embarazo por la FDA.

Vitamina D (véase el capítulo 38 para información adicional)

Fuente

Vitamina D es un término para un grupo de compuestos con actividad similar. Las provitaminas de esta vitamina se encuentran en los aceites de hígado de pescado, yema de huevo y productos lácteos fortificados comerciales, como leche entera, mantequilla, panes y cereales. Después de la absorción de las dos previtaminas se producen formas activas de la vitamina D por conversión metabólica en el hígado o mediante la acción de la radiación ultravioleta (UV) de la piel. El hígado y los riñones convierten adicionalmente la vitamina D en las formas más activas de vitamina D_3, hidroxidihidrotaquisterol-25 y calcitriol. La actividad de la vitamina D se expresa como unidades internacionales (*international units,* IU) de vitamina D_3.

Funcionamiento en el cuerpo

La vitamina D es esencial para el metabolismo del hueso y del cartílago. Al modular la formación ósea, la vitamina D regula los niveles de calcio en suero en conjunto con la parathormona y la calcitonina.

La deficiencia de vitamina D produce un estado de debilitamiento de la estructura esquelética que se conoce como raquitismo en niños y osteomalacia en adultos. El calcitriol, la forma más activa de la vitamina D, es responsable de la absorción de calcio y fósforo en el intestino. La vitamina D afecta indirectamente el estado de contracción muscular, la conducción nerviosa y la coagulación de la sangre por influencia de los iones de calcio sérico. La deficiencia de calcio se manifiesta como contracción muscular sostenida (tetania) o deterioro de la conducción nerviosa.

Indicación clínica

Se administran varias formas de la vitamina, por vía oral y parenteral, para el tratamiento de alteraciones ocasionadas o relacionadas con nivel bajo de calcio sérico, como enfermedad ósea metabólica, tetania posoperatoria, hipoparatiroidismo y diálisis renal. Cada vez se reconoce más que los ancianos presentan deficiencia de vitamina D en varias formas. Los cambios renales relacionados con la edad o enfermedad pueden disminuir la cantidad de vitamina D activa producida en personas de más de 70 años. En este grupo de edad, es posible que las personas se encuentren recluidas en sus casas, incapacitadas o en instituciones de cuidados, de manera que la exposición a luz solar para conversión de vitamina D en la piel no es una rutina diaria. Se ha sugerido que esto se complica por el uso de productos de protección solar, que reducen la actividad UV en la piel. Por último, las alteraciones de intolerancia a la lactosa, el no consumo de productos lácteos por estreñimiento potencial o la disminución en el apetito pueden contribuir a la reducción global de absorción de vitamina D en las personas de edad avanzada.

Como crema tópica que contiene las vitaminas A, E y D, la vitamina D se aplica a la piel para alivio temporal de quemaduras menores, piel excoriada o seca, abrasiones y regiones irritadas no infectadas, como dermatitis del pañal. Las fórmulas tópicas también se aplican a las regiones irritadas por conexiones de ostomías.

Tratamiento de la deficiencia

La RDA diaria para vitamina D es de 200 IU para varones y para mujeres. El tratamiento de la deficiencia adulta va de 12 000 a 500 000 IU de actividad diaria de vitamina D. El tratamiento se continúa con complementos de calcio, hasta que el calcio en suero, el fósforo y el nitrógeno en la urea sanguínea (*blood urea nitrogen*, BUN) indiquen mejoría. El ergocalciferol (D_2) y el colecalciferol (D_3) se administran en el tratamiento y la profilaxis por deficiencia de vitamina D.

Para controlar alteraciones del calcio sérico, tetania, hipofosfatemia e hipoparatiroidismo se usan otras formas de vitamina D.

Productos

El ergocalciferol (D_2) se administra por vía oral y parenteral. Las fórmulas orales incluyen gotas de *Calciferol*, gotas de *Drisdol*, *vitamina D* y *Deltalin Gelseals*. El colecalciferol (D_3) se obtiene sin receta médica como *Delta-D* y *vitamina* D_3. El dihidrotaquisterol (*DHT, Hytakeral*), calcitriol (*Rocaltrol, Calcijex*) y calcifediol (*Calderol*) sólo se expenden con receta médica.

Sobredosis

La administración que excede las necesidades diarias de vitamina del paciente puede producir hipervitaminosis. La toxicidad aguda genera debilidad, cefalea, náuseas, vómito, estreñimiento, dolor muscular u óseo y sabor metálico. Se observan cambios posteriores en el funcionamiento renal y hepático por elevaciones de la BUN, la aspartato aminotransferasa (AST), la alanina aminotransferasa (ALT) y albúmina en la orina. Por último, aumentan los niveles de calcio y fosfato en sangre u orina. En adultos se observa desmineralización ósea, que persiste después de interrumpirse el tratamiento con vitaminas. Ha ocurrido muerte después de insuficiencia cardiovascular o renal.

Interacciones farmacológicas

Los pacientes en diálisis renal tienen predisposición a interacciones farmacológicas con fórmulas de vitamina D. Los antiácidos que contienen magnesio pueden contribuir a la hipermagnesemia, en combinación con la terapia con vitamina D. Se ha observado hipercalcemia que causa fibrilación auricular en pacientes que recibían vitamina D y verapamil o dedalera.

Vitamina E

Fuente

La vitamina E, alfa-tocoferol, se encuentra en aceites vegetales, huevos, cereales, leche, carne y vegetales con hojas, así como en presentación sintética. Igual que todas las vitaminas liposolubles, la absorción depende de la disponibilidad de sales biliares. La absorción de vitamina E se relaciona con la ingestión de ácidos grasos poliinsaturados (ácido linoleico). Los tejidos adiposos, el hígado y los músculos almacenan la mayor parte del alfa-tocoferol absorbido del intestino.

Funcionamiento en el cuerpo

No se ha determinado por completo el mecanismo de actividad de la vitamina E. Sin embargo, actúa como oxidante y cofactor en reacciones metabólicas. Como antioxidante previene la formación o acumulación de metabolitos tóxicos. La vitamina E también es esencial para mantener las membranas de eritrocitos (*red blood cells*, RBC).

Indicaciones clínicas

La vitamina E se usa tópicamente para alivio temporal de quemaduras menores y piel cuarteada o excoriada, sobre todo dermatitis del pañal. También se utiliza en el tratamiento del cáncer. Su papel antioxidante se atribuye a la capacidad que tiene esta vitamina para reducir la incidencia de ciertos cánceres y actuar como protector en la terapia de oxígeno en lactantes prematuros. Se expenden varias fórmulas de alfa-tocoferol, que se administran por vía oral para el tratamiento de la deficiencia de vitamina E.

Tratamiento de la deficiencia

La RDA diaria de vitamina E es de 12 IU para varones y 15 IU para mujeres. La deficiencia de esta vitamina y la anemia resultante son raras, ya que existe en cantidades adecuadas en los alimentos.

Productos

La actividad de la vitamina E se expresa como unidades internacionales de alfa-tocoferol. La vitamina se expende en fórmula de administración por vía oral sin receta médica, como complementos individuales, y como parte de fórmulas multivitamínicas. Entre los productos disponibles se encuentran *Aquasol E, Softgels de E-200 I.U., Amino-Opti-E* y *E-Complex 600*. Los productos tópicos que no requieren receta médica y que sólo se aplican en la piel incluyen *E-Vitamin*, *Vitec* y *Vite E Creme*. La vitamina E también se obtiene para uso tópico en combinación con vitamina A o D, o ambas, en *Lobana-Peri Garde, Lazar Creme, Lobana Derm-Ade* y *Aloe Grande*.

Sobredosis

La hipervitaminosis produce síntomas de fatiga, cefalea, náuseas, debilidad y diarrea. El tratamiento apropiado consiste en interrumpir el complemento de la vitamina hasta que desaparezcan los síntomas.

Interacciones farmacológicas

Debido a que la vitamina E suprime la agregación plaquetaria, el uso concomitante en pacientes que reciben anticoagulantes orales puede causar episodios de aumento en la hemorragia.

Vitamina K (véase el capítulo 27)

Fuente

La vitamina K_1 (fitonadiona) se encuentra en los vegetales verdes, col, coliflor, hígado de pescado, huevos, leche y carne. Sin embargo, la fuente principal de esta vitamina en humanos es en la síntesis bacteriana intestinal.

Funcionamiento en el cuerpo

La vitamina K es necesaria para la síntesis de los factores de coagulación sanguínea II, VII, IX y X en el hígado. La interferencia con esta síntesis o metabolismo causa sangrado y hemorragia.

Indicación clínica

La hemorragia resultante de la supresión de la coagulación debido a malformación dependiente de la vitamina K, de los factores de coagulación, justifica el tratamiento de reemplazo de vitamina K. Las alteraciones que deterioran o eliminan la síntesis bacteriana de esta vitamina, como la terapia con antibióticos, o que interfieren con el metabolismo de la vitamina K, también son indicaciones para tratamiento con dicha vitamina, la cual se administra en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad hemorrágica del recién nacido, cuando la madre recibió anticoagulantes, anticonvulsivos o antibióticos durante el embarazo que interfirieron con los mecanismos de coagulación que dependen de la vitamina K. ***Nota: la vitamina K no revierte la hemorragia que se relaciona con sobredosis de heparina***.

Tratamiento de la deficiencia

La RDA para la vitamina K es de 80 μg para varones y 65 μg para mujeres. La deficiencia de esta vitamina y el trastorno coagulante resultante no suelen derivarse de limitaciones en la dieta.

El reemplazo se obtiene mediante la administración oral y parenteral de la vitamina K. Las dosis individualizadas entre 2.5 y 25 mg de vitamina K se toman hasta que la coagulación se normalice o regrese a su nivel terapéutico previo. La continuación del tratamiento se basa en la evaluación del tiempo de protrombina.

Productos

La vitamina K, como fitonadiona, se expende para uso oral o parenteral con receta médica, como *Mephyton* y *AquaMEPHTON*.

Sobredosis

La hipervitaminosis no es probable con las fórmulas orales. Sin embargo, el paciente puede tener reacciones adversas a la administración parenteral de vitamina K. Los síntomas, que incluyen enrojecimiento, mareo e hipotensión breve, no obligan necesariamente a cesar el tratamiento. Es posible que se presente dolor e inflamación en el sitio de aplicación con inyecciones repetidas. Sin embargo, se suscitan reacciones alérgicas graves, incluso la muerte, con la administración IV de vitamina K.

Vitaminas hidrosolubles

Las vitaminas hidrosolubles comprenden todas las vitaminas B y a la vitamina C. Estas vitaminas no se almacenan en el tejido adiposo y se agotan

fácilmente después de ser absorbidas, además de que se eliminan sin dificultades con el agua en la orina. Por lo tanto, el consumo inadecuado crónico de estas vitaminas en la dieta puede producir deficiencia. En adultos, la alteración que más comúnmente se relaciona con la deficiencia vitamínica es el alcoholismo, ya que la disminución del apetito, del consumo de alimentos y el daño al sistema digestivo y al metabólico, que ocurren con el alcoholismo, contribuyen a un estado de deficiencia. Otras alteraciones, como anorexia nerviosa, ayuno prolongado y alimentación intravenosa, también precipitan la deficiencia de vitaminas. Aun cuando la dieta incluya fuentes adecuadas de vitaminas hidrosolubles, cocinar los alimentos en exceso y hervirlos ocasiona que se descompongan las vitaminas (inestabilidad térmica) o que se filtren en el agua de cocción, lo que posibilita la deficiencia vitamínica. Salvo la vitamina B_{12} y el folato, es raro que haya deficiencia de una vitamina. Por regla general, las alteraciones que predisponen a deficiencia de vitamina reducirán los niveles de diversas vitaminas B de manera concurrente.

Vitaminas B_1 (tiamina), B_2 (riboflavina), B_3 (niacina, ácido nicotínico), B_5 (pantotenato de calcio), B_6 (piridoxina), B_9 (ácido fólico) y B_{12} (cianocobalamina)

Fuente

La familia de las vitaminas B se encuentra en la levadura, granos integrales, frijoles de soya, hígado, leche, yemas de huevo, vegetales verdes con hojas y fruta. La RDA diaria para las vitaminas B se presenta en el cuadro 28:2, página 307.

Funcionamiento en el cuerpo

Todas las vitaminas B tienen actividad coenzimática o son esenciales para la reproducción y maduración de la célula. La tiamina se combina con el adenosintrifosfato (ATP) para formar una coenzima que es crítica para el metabolismo de los carbohidratos. Conforme aumenta el consumo de carbohidratos en la dieta, también lo hace el requerimiento de tiamina. La riboflavina se combina con las proteínas para formar coenzimas en el sistema respiratorio. La niacina forma dos coenzimas en las reacciones de oxidación y reducción. La piridoxina forma una coenzima en el metabolismo de los carbohidratos, las grasas y la proteína. Cuando se incrementa la proteína en la dieta, también lo hace el requerimiento de piridoxina. El pantotenato es un precursor de la coenzima A que se relaciona con la síntesis de los ácidos grasos y las hormonas esteroides. La cianocobalamina y el ácido fólico son esenciales para el crecimiento, reproducción y hematopoyesis celular. En el capítulo 30 se describe en detalle la actividad de la vitamina B_{12} y del ácido fólico.

Indicación clínica

La tiamina se indica para el tratamiento de la deficiencia de vitamina B_1 que se conoce como beriberi. Los síntomas van de debilidad, parestesia e hipotensión, hasta disfunción sensorial y motora. En casos graves puede ocurrir psicosis, ataxia, confusión (encefalopatía de Wernicke) y daño cardiovascular.

La riboflavina, el pantotenato y la piridoxina se indican para el tratamiento de la deficiencia de vitamina B_2. En ausencia de riboflavina, se suscitan cambios en la córnea (vascularización), acompañados de prurito, sensación urente y fotofobia, así como glositis y dermatitis seborreica.

La deficiencia de pantotenato inducida de manera experimental ha demostrado que causa fatiga, cefaleas, alteraciones del sueño, calambres musculares y deterioro de la coordinación.

La niacina se usa para el tratamiento y la prevención de la pelagra, y desde el punto de vista farmacológico, para reducir la hiperlipidemia (véase el capítulo 29). La pelagra se caracteriza por las tres "d": diarrea, dermatitis y demencia.

Tratamiento de la deficiencia

El reemplazo se logra mediante la administración oral y parenteral de tiamina (10 a 20 mg, IM), hasta que cedan los síntomas, seguido de complementos orales de vitamina durante unos cuantos meses. En casos graves precipitados por otros estados crónicos, los síntomas tal vez no mejoren del todo.

La deficiencia de riboflavina se corrige fácilmente con dosis diarias orales de 25 mg. Aunque se dispone de niacina parenteral, la deficiencia por lo general se corrige con 100 a 500 mg diarios de niacina oral.

Productos

La tiamina se obtiene sin receta médica como *Thiamilate*, y como *Biamine* con receta para inyección. La riboflavina, el pantotenato, la niacina y la piridoxina se expenden sin receta médica sólo bajo sus nombres genéricos, o en complementos multivitamínicos que se obtienen con varias etiquetas.

Sobredosis

La hipervitaminosis no es probable con las vitaminas B, aunque sí ocurren reacciones adversas a fórmulas vitamínicas individuales. En dosis grandes, la tiamina produce sensación de calor, sudación, urticaria, sensación de garganta cerrada y hemorragia gastrointestinal. La niacina puede causar sufrimiento gastrointestinal, diarrea, enrojecimiento generalizado (vasodilatación que no se ha confirmado que tenga utilidad terapéutica), menor tolerancia a la glucosa y aumento de ácido úrico y de las pruebas de función hepática.

Precauciones

La administración parenteral de vitaminas ha originado diversas reacciones de hipersensibilidad, e incluso la muerte. Antes de administrar tiamina por vía IV, debe realizarse una prueba de sensibilidad intradérmica para valorar la reactividad potencial.

La riboflavina puede causar pigmentación color naranja de la orina, que es intrascendente. Sin embargo, es necesario advertir al paciente sobre la posibilidad de que ocurra esta pigmentación.

Vitamina C (ácido ascórbico)

Fuente

La vitamina C es abundante en frutas cítricas, vegetales verdes, jitomates, papas, fresas y pimientos verdes. La RDA diaria para la vitamina C es de 60 mg al día para adultos.

Funcionamiento en el cuerpo

La vitamina C interviene en la formación de catecolaminas, esteroides y reacciones de conversión, como la del ácido fólico a ácido folínico.

Indicación clínica

Aunque la vitamina C se recomienda para una amplia gama de alteraciones, desde el resfriado común hasta el cáncer, el único uso clínicamente reconocido del ácido ascórbico es para la prevención y el tratamiento de la deficiencia de vitamina C, o escorbuto.

Tratamiento de la deficiencia

El escorbuto se caracteriza por cambios degenerativos en el tejido blando y huesos. Durante más de dos siglos se han identificado encías sangrantes, dientes flojos y desarrollo óseo deficiente con la insuficiencia de vitamina C, la cual se revierte fácilmente a través de complementos orales en dosis que van de 70 a 500 mg diarios.

Productos

El ácido ascórbico se obtiene sin receta médica solo o en combinación con complementos multivitamínicos.

Consideración especial

No hay potencial de sobredosis con la vitamina C. Las dosis de hasta 10 g diarios se han usado para profilaxis de resfriados, como complementos en tratamientos contra el cáncer y para mejorar la cicatrización de heridas. Pese a que estos usos todavía son objeto de debate, se han proporcionado pruebas de que las dosis grandes de vitamina C no producen efectos adversos de importancia. En el peor de los casos, causa diarrea y precipita la formación de cálculos renales, porque acidifica la orina. Los pacientes propensos a cálculos renales no deben tomar megadosis (más de 2 g) de vitamina C.

Antes de realizar un examen de sangre oculta en heces, dependiente de aminas, no se debe ingerir ácido ascórbico en plazo de 48 a 72 horas para evitar un resultado falso negativo.

Agua corporal

El cuerpo puede tolerar deficiencias agudas de alimentos, vitaminas y minerales, pero la privación de agua es incompatible con la vida. El agua es el elemento constitutivo más abundante del cuerpo, ya que representa alrededor de 60 a 70% del peso corporal total. El agua corporal se distribuye entre dos compartimientos principales: el intracelular (líquido intracelular [*intracellular fluid*, ICF]) y el extracelular (plasma y líquido intersticial, líquido extracelular [*extracellular fluid*, ECF]). En circunstancias normales, el líquido en estos compartimientos se mantiene en cantidades hasta cierto punto constantes. La pérdida de agua corporal produce deshidratación, en tanto que la retención de agua produce edema. En cambio, las sustancias disueltas en los compartimientos líquidos se ven afectadas directamente por el cambio de volumen del líquido.

Equilibrio de líquidos

El consumo normal diario de líquidos en el adulto de tamaño promedio es de aproximadamente 3 000 ml. Esta cantidad incluye líquidos para beber, líquidos en los alimentos y el agua formada por el metabolismo corporal. El gasto diario normal de líquidos es alrededor del mismo que el de ingesta de líquidos. El gasto es agua que normalmente se pierde en la orina, el sudor, las heces y por la respiración. En caso de enfermedad, se pierden líquidos adicionales por hemorragia, vómito o diarrea.

Cuando el cuerpo pierde una cantidad grande de líquidos, éstos deben reemplazarse. Por lo general, el consumo adecuado de líquidos se realiza bebiéndolos. En casos de enfermedad o urgencias médicas, la pérdida de líquidos puede ser de tal magnitud que el consumo deberá realizarse por otros métodos. La **terapéutica con líquidos (intravenosos, IV)** suele utilizarse en estas situaciones, y entraña la infusión de cantidades grandes de líquido en una vena para aumentar el volumen de sangre o proporcionar sustancias nutritivas.

Minerales

Los minerales como sodio (Na), potasio (K) y cloruro (Cl) son elementos constituyentes importantes del cuerpo. Cuando se disuelven en líquidos corporales, existen como ácidos, bases y sales. Estos minerales

disueltos reciben el nombre de **electrólitos**, porque pueden conducir una corriente eléctrica. Los electrólitos forman partículas cargadas que se conocen como iones. Los iones con carga positiva se designan como **cationes**, y los de carga negativa, como **aniones**.

$$NaCl \xrightarrow{\text{disuelto}} H_2O + Cl^-$$

Los electrólitos intervienen en muchas funciones corporales importantes. El agua es el solvente, los electrólitos son los solutos y juntos forman la concentración normal de sal (isotónica) de los líquidos corporales. **Isotónico** denota una concentración de sal de 0.9%. Las alteraciones de los niveles de agua o sal dan por resultado concentraciones de líquidos (hipotónicas o hipertónicas) que destruyen las células corporales (lisis o crenación). Una medida común de la concentración de soluciones es la **composición porcentual**, o gramos por soluto por 100 ml de solución. Una solución de dextrosa a 5% contiene 5 g de dextrosa en 100 ml de agua.

Electrólitos

Sodio (Na^+)

El sodio, el catión principal del líquido extracelular, desempeña un papel importante en la conservación del equilibrio normal de líquidos. La dieta promedio es suficiente para satisfacer los requerimientos corporales de sodio. Los riñones ayudan a mantener niveles normales de sodio en el plasma y en otros líquidos corporales. La pérdida considerable de sodio (vómito y diarrea) reduce el volumen de líquido extracelular.

El uso excesivo de diuréticos también causa que el sodio se agote. Por consiguiente, sale líquido del compartimiento intracelular con objeto de mantener el volumen de sangre. Si el sodio y el agua que se pierden no se reemplazan, el volumen de sangre y la presión arterial disminuyen y ocurre colapso circulatorio.

El sodio se administra por vía intravenosa en diversas concentraciones, como se observa en el cuadro 28:4.

CUADRO 28:4 Soluciones intravenosas y sus usos principales

SOLUCIÓN IV	USO
Salina:	
Cloruro de sodio, 0.45%	Reemplazo de líquidos y electrólitos (Na, Cl)
Cloruro de sodio, 0.9%	Reemplazo de líquidos y electrólitos (Na, Cl)
Dextrosa en solución salina:	
5% de dextrosa en 0.45% de solución salina	Reemplazo de líquidos y electrólitos, proporciona calorías de carbohidratos
5% de dextrosa en 0.9% de solución salina	
10% de dextrosa en 0.9% de solución salina	
Dextrosa en agua:	
5, 10, 20 y 50% de dextrosa en agua	Reemplazo de líquidos y electrólitos, proporciona calorías de carbohidratos
Soluciones electrolíticas múltiples:	
Solución de Ringer	Reemplazo de líquidos y electrólitos (Na, Cl, K, Ca)
Solución de Ringer lactada	Igual que la de Ringer más lactato, que proporciona acción amortiguadora en caso de acidosis
Expansores plasmáticos:	
10% de dextrán-40 en 0.9% de solución salina	Aumenta el volumen plasmático en caso de hipovolemia
Nutrición parenteral:	
Soluciones de aminoácidos (*Aminosyn, Travasol*)	Proporciona calorías de proteínas
Emulsiones lípidas de 10 y 20%	Proporciona grasas esenciales y calorías

Potasio (K^+)

El potasio, el catión principal del líquido intracelular, es importante para mantener la estructura y el funcionamiento de las células. El potasio también es vital en la regulación del funcionamiento muscular, sobre todo en el del músculo cardiaco. La pérdida de potasio origina pérdida de tono muscular, debilidad y parálisis. Los niveles excesivos de potasio producen arritmias cardiacas, sobre todo bloqueo cardiaco. La concentración normal de potasio en suero es de 4.1 a 5.6 miliequivalentes por litro (meq/L). El potasio se administra por vía IV como cloruro de potasio en varias concentraciones.

Calcio (Ca^{2+})

El calcio, otro catión que suele relacionarse con la formación de hueso, también desempeña un papel vital en la contracción de los músculos y la coagulación sanguínea. La concentración normal del calcio en suero es entre 4.5 y 5.7 meq/L. La deficiencia de calcio en la sangre da por resultado hiperexcitabilidad de los nervios y las fibras musculares (tetania). El exceso de calcio produce debilidad muscular y posible insuficiencia cardiaca y respiratoria. Cuando se administra por vía IV, se encuentra en la forma de cloruro de calcio o gluconato de calcio.

Hidrógeno (H^+)

La fuente principal de hidrógeno es de la disociación de agua, reacción que regula la acidez o alcalinidad de los líquidos corporales. El pH normal de la sangre es de aproximadamente 7.4. Cuando este pH desciende por debajo de 7.4, ocurre un estado que se conoce como **acidosis**, y cuando el pH es mayor, el estado se conoce como **alcalosis**. El cuerpo tiene varios sistemas de amortiguación para mantener el pH normal del cuerpo. Cuando estos sistemas no pueden hacerlo, se suscitan alteraciones acidobásicas. Hay diferentes tipos de acidosis y alcalosis.

Acidosis metabólica

La acidosis metabólica ocurre en caso de pérdida excesiva de bases, como bicarbonato (HCO_3^-) o sodio. Estas pérdidas se presentan en casos de diarrea, inanición o coma diabético. El tratamiento entraña la administración de bicarbonato de sodio, junto con líquidos y otros electrólitos, de ser necesario.

Acidosis respiratoria

La acidosis respiratoria se relaciona con aumento en los niveles de dióxido de carbono (CO_2) en la sangre, y se observa cuando hay interferencia con el intercambio de gases respiratorios. El dióxido de carbono se combina con el agua para formar ácido carbónico (H_2CO_3), y éste se disocia en iones de hidrógeno, que reducen el pH de la sangre (acidosis).

Alcalosis metabólica

La alcalosis metabólica por lo general acompaña a la pérdida excesiva de potasio (K^+) o cloruro (Cl^-). Este tipo de pérdida suele ser ocasionada por vómito grave (pérdida de Cl^-) o diarrea (pérdida de K^+).

Alcalosis respiratoria

La alcalosis respiratoria es resultado de hiperventilación (intoxicación con salicilatos o respirador artificial), la cual disminuye los niveles de dióxido de carbono (CO_2) de la sangre.

El tratamiento de la acidosis o alcalosis entraña administrar soluciones electrolíticas apropiadas para que los niveles de electrólitos en suero regresen a su cifra normal.

Terapéutica intravenosa

Además de las diversas soluciones de electrólitos, se usan varias soluciones intravenosas como expansores plasmáticos o para proporcionar nutrición parenteral (cuadro 28:4). Los pacientes que no pueden tomar líquido o alimentos por la boca dependen de la administración IV para asegurar un consumo adecuado de líquidos y calorías. Las soluciones IV suelen contener alguna forma de carbohidrato, como dextrosa, fructosa o dextrán, junto con electrólitos, vitaminas, aminoácidos, proteínas o emulsiones lípidas, en algunos casos. La nutrición parenteral total (*total parenteral nutrition*, **TPN**) se usa durante quimioterapia para mejorar el resultado del paciente, y aunque no influye en el crecimiento tumoral, puede revertir el aspecto negativo del tratamiento del cáncer: pérdida ponderal. Su mayor utilidad se ha demostrado en pacientes que responden con aumento de la cifra de leucocitos, mejor inmunocompetencia, mejor cicatrización de las heridas y, en términos generales, una mejor respuesta que la esperada a la quimioterapia.



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

La revisión de los antecedentes del paciente debe proporcionar pruebas de trastornos alimentarios, abuso de alcohol o hábitos de nutrición deficiente que puedan contribuir al desequilibrio nutricional. El estado psicológico de estar aislado socialmente o en continua preocupación ocasiona que el individuo, sobre todo el anciano, deje de comer. Tranquilizarlo es la mejor terapia, seguida de ajustes en la dieta, con complementos nutritivos apropiados. Durante el tratamiento se vigila al paciente para determinar si hay reacciones de sensibilidad.

Instrucciones para el paciente

Es necesario instruir al paciente a que tome complementos nutritivos con los alimentos para evitar malestar gastrointestinal.

Las fórmulas de liberación extendida de vitaminas no deben triturarse ni masticarse, ya que están diseñadas para administrar la sustancia activa durante un periodo controlado, más que todo a la vez. Masticar puede ocasionar que caiga la vitamina al estómago y produzca náuseas o irritación, según la vitamina. Sin embargo, el paciente no sufrirá efectos dañinos por el cambio en el modo de administración.

Vitamina A

Si se toma como complemento individual, no debe excederse la dosis máxima diaria. Es importante advertir a las embarazadas que se deben mantener dentro del rango de dosis recomendado para evitar almacenamiento excesivo potencial y efectos adversos.

Vitamina D

Se debe recordar a los pacientes, sobre todo a los de edad avanzada, que la exposición breve y periódica a la luz solar (10 minutos al día, hasta tres veces a la semana) es benéfica para mantener un nivel normal de vitamina D activa.

Complementos de calcio

La vitamina D y el calcio suelen tomarse juntos como parte de un programa de nutrición, lo cual es más común en la actualidad, debido a la preocupación de los pacientes en torno a la osteoporosis. Es importante recordar a los pacientes que los complementos de calcio sin un nivel adecuado de vitamina D no permiten que el cuerpo utilice el calcio. Más aún, en ausencia de vitamina D y estrógeno, los complementos de calcio (sobre todo *Tums*) solos no corrigen la osteoporosis en posmenopáusicas.

Niacina

Debe indicarse al paciente que la niacina causa enrojecimiento y sensación de calor en el cuello y rostro, así como hormigueo o prurito. Estos efectos se aminoran al cabo de unos cuantos días.

Riboflavina

Durante el tratamiento, el paciente quizás observe un cambio en el color de su orina a un amarillo naranja más oscuro. Esto no es dañino y desaparecerá cuando se interrumpa el complemento.

Vitamina C

Las dosis diarias mayores de 2 g pueden cambiar la acidez de la orina, y ocasionar que se formen cálculos. Los pacientes con antecedente de cálculos renales deben evitar la exposición a megadosis de vitamina C.

Notificar al médico

Debe decirse al paciente que notifique al médico si presenta debilidad, cefalea, pérdida ponderal, vómito y calambres abdominales o musculares. Estos síntomas pueden indicar una reacción adversa al complemento, o hipersensibilidad.

Uso en el embarazo

Excepto el ácido fólico, la piridoxina y la tiamina (categoría A del embarazo de la FDA), se ha sugerido que los complementos de vitaminas no excedan las cantidades máximas diarias recomendadas. Las vitaminas suelen estar clasificadas por la FDA en categoría C del embarazo. La terapéutica que obliga a dosis mayores debe vigilarse durante la evaluación prenatal.

Es necesario evitar el ácido retinoico oral y las dosis excesivas de vitamina C durante el embarazo. La FDA ha clasificado a la vitamina A como categoría C del embarazo, porque no se ha determinado la seguridad de su uso durante el embarazo. **El ácido retinoico, oral no tópico, ha recibido la categoría X del embarazo por la FDA, debido a sus acciones nocivas directas en el feto en desarrollo en cualquier momento del embarazo.**

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Explique qué significa el término *aminoácido esencial*.

2. ¿Por qué se consideran las vitaminas esenciales?

3. ¿Qué información aporta la *RDA* al lector?

4. Explique qué es la *hipervitaminosis* y cuáles sustancias intervienen potencialmente.

5. Explique qué significa *composición porcentual* como medida de concentración de una solución.

6. Escriba un párrafo breve en el que use los siguientes términos: *electrólitos, iones, cationes* y *aniones*.

7. ¿Cuál es el propósito de la TPN?

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Mencione las diferentes formas de líquidos corporales y su ubicación.

2. ¿Cuáles son las fuentes comunes del consumo de líquidos y los medios de salida de los mismos?

3. ¿Cuál es la función de la vitamina D?

4. Explique por qué los ancianos tienen más probabilidades de presentar deficiencias de vitamina D y de calcio.

5. ¿Por qué es más fácil tener deficiencia de las vitaminas B que de vitamina A? _____

6. ¿Cuáles vitaminas desempeñan un papel terapéutico más allá del tratamiento de deficiencia vitamínica?

7. ¿Cuáles son las funciones principales de Na^+, K^+ y Ca^{++}? _____

8. Mencione los diversos tipos de acidosis y alcalosis, y las causas comunes de cada una. _____

9. ¿Cuáles soluciones serían apropiadas para el tratamiento de la acidosis metabólica? _____

10. ¿Cuándo se indica terapia intravenosa? _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. El Accutane se contraindica en mujeres que están embarazadas o que se embarazarán. ¿Qué debe incluirse en la asesoría farmacológica cuando se receta este medicamento a una paciente? _____

2. ¿Cuáles son los síntomas de sobredosis con vitamina D? _____

3. Las embarazadas o mujeres en edad de gestación deben tomar 100 a 400 μg de ácido fólico diariamente. ¿Por qué es importante que lo hagan? ¿Qué trastorno suele relacionarse con deficiencia de ácido fólico?

Conexión en Internet

Existen varios sitios de Internet que proporcionan los datos más actualizados al consumidor, estudiante y profesionista médico sobre nutrición, contenido de los alimentos, y vitaminas y minerales individuales. Utilice Yahoo como dispositivo de búsqueda y entre a www.yahoo.com para tener acceso al menú temático principal. Seleccione *Nutrition*. Hay tres sitios que vale la pena visitar: **Dole5aday, Meals.com** y **Vitamin Update**.

A **Dole5aday** se entra en www.Dole5aday.com. En la página inicial de este sitio, seleccione *Nutrition Center* ("Centro de nutrición"), y aparecerá información sobre frutas y verduras, desde manzanas y peras hasta carambola, grosellero silvestre y otros más con la Etiqueta de Nutrición de la FDA. Junto a la presentación de color del producto se presenta información del tamaño de la porción, las calorías y el contenido de sodio. Así que, adelante, busque carambola. ¿En qué vitamina es rica la pulpa? A continuación revise las categorías separadas de frutas y verduras ricas en vitamina A y las que son ricas en vitamina C.

Meals.com es un sitio que recibe apoyo de Nestlé en www.ut.essortment.com, y contiene información de nutrición e ingredientes, desde hamburguesas y pizzas, hasta papas a la francesa y salsas. Si necesita aconsejar al paciente sobre selecciones de alimentos cuando coma fuera de casa o coma de prisa, este sitio proporciona detalles de la cantidad de grasa en relación con proteína y sodio que contiene el pollo frito.

La página inicial de **Vitamin Update** proporciona a los consumidores información sobre actualizaciones en el campo de las vitaminas y minerales, incluidos productos naturales nuevos como la enzima *Co-Q* y la condroitina, por ejemplo.

Los siguientes sitios interactivos incluyen películas, preguntas y bases de datos de nutrición: www.nutrition.gov y www.nutrition.getschooled.com (base de datos "Usted es lo que come").

Medical World Search ("Búsqueda en el mundo médico"), en www.mwsearch.com es el primer dispositivo de búsqueda dedicado a revisar los sitios médicos en la Red para buscar términos relacionados con la búsqueda automática. La ventaja principal es que la página inicial acepta "términos sencillos en inglés" y proporciona rápidamente una lista de documentos en línea para su revisión. Por ejemplo, para saber más sobre la acidosis metabólica y su efecto en el cuerpo, se escribe *Acidosis* o *Metabolic acidosis* en el espacio de búsqueda. Los artículos ofrecen una amplia gama de información que es conveniente y de lectura sencilla.

capítulo

29

Hipolipidémicos

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

colesterol: lípido de la dieta que normalmente se sintetiza en el cuerpo.

hiperlipidemia: niveles anormalmente altos de lípidos en plasma.

hipolipidémico: medicamento que se usa para reducir los niveles de lípidos en plasma.

lipoproteína: proteína que se encuentra en el plasma y se encarga de transportar triglicéridos y colesterol.

triglicérido: lípido de la dieta que se usa normalmente en el cuerpo.

Enfoque del capítulo

En este capítulo se explica cómo contribuye la hiperlipidemia al desarrollo de varias enfermedades importantes, y el papel que desempeñan los triglicéridos y el colesterol en el proceso. También se describen los medicamentos que se usan para tratar la hiperlipidemia y las diferentes formas en que los hipolipidémicos actúan para reducir los niveles de triglicéridos y colesterol en el plasma.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo, será capaz de:

- describir la hiperlipidemia y la importancia de los triglicéridos y el colesterol
- describir los enfoques más importantes en el tratamiento de la hiperlipidemia
- explicar el mecanismo de acción de los cuatro distintos hiperlipidémicos y los principales efectos adversos que produce cada uno



INTRODUCCIÓN

Suele decirse que uno es lo que come. Una dieta equilibrada incluye carbohidratos, proteínas y lípidos (grasas). Los lípidos importantes de la dieta comprenden ácidos grasos, **triglicéridos** y **colesterol.** Estas sustancias son necesarias para la formación de las membranas celulares, el tejido nervioso y las lipoproteínas plasmáticas. El exceso de lípido en la dieta se almacena como grasa en el tejido adiposo, donde sirve a modo de reserva de energía. El colesterol se almacena en la vesícula biliar, como componente de los ácidos biliares. El metabolismo de la grasa, sobre todo del exceso de grasa de la dieta, contribuye a que existan otros depósitos de grasa que revisten a los vasos sanguíneos e impiden la circulación y perfusión normales.

METABOLISMO HEPÁTICO Y LIPOPROTEÍNAS

Con una dieta nutritiva equilibrada, el cuerpo absorbe una tercera parte del colesterol diario de la dieta y las otras dos terceras partes las produce mediante la síntesis celular en el hígado y los intestinos. El colesterol es un sustrato importante para el cuerpo, porque es el bloque constitutivo fundamental de las hormonas esteroides (corticosteroides suprarrenales). La 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) recibe la acción de la enzima HMG-CoA reductasa para producir ácido mevalónico. Después de una serie de reacciones en el hígado, el ácido mevalónico se convierte en colesterol. El paso crítico que regula la síntesis de colesterol es la HMG-CoA reductasa (esto es importante, porque es el sitio de acción del medicamento).

Lipoproteínas

Las **lipoproteínas** se producen en el hígado y los intestinos, y transportan lípidos como el colesterol y los triglicéridos a regiones de uso o almacenamiento. Estas lipoproteínas difieren en densidad y se conocen como lipoproteínas de muy baja densidad (*very-low-density lipoprotein*, VLDL), lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein*, LDL), lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein*, HDL) y quilomicrones. Cada lipoproteína contiene en su núcleo cantidades variables de triglicéridos y colesterol. El tamaño del núcleo varía con la magnitud de la lipoproteína. Cuando el colesterol es transportado como lipoproteínas en circulación, se convierte en el núcleo predominante de las LDL y las HDL. La lipoproteína de baja densidad distribuye colesterol en las células para la posterior síntesis adicional específica de las células. Al unirse a los receptores de las LDL en las membranas celulares, es llevada a las células, y el colesterol permanece en las membranas para síntesis. Cuando se libera colesterol de las LDL, la HMG-CoA suele recibir retroalimentación para que altere su producción de colesterol.

Quilomicrones

Los quilomicrones son producidos por el colesterol y los triglicéridos de la dieta que transportan los intestinos. Los triglicéridos son el núcleo predominante de los quilomicrones y de las VDLD que secreta el hígado. Los quilomicrones en circulación se anclan en los capilares sanguíneos, donde ocurre el catabolismo. Durante la descomposición de los quilomicrones, los triglicéridos son hidrolizados por la lipoproteína enzimática, la lipasa. Los ácidos grasos libres resultantes son eliminados de la sangre, y los quilomicrones restantes intercambian triglicéridos por colesterol, que puede convertirse en ácidos biliares, excretarse directamente en la bilis o almacenarse. Estos residuos también suprimen la síntesis interna de colesterol y la regulación por disminución de los receptores de las LDL.

Niveles de lipoproteína y enfermedad

La comunicación dinámica entre el hígado, los intestinos y las lipoproteínas equilibra la síntesis de colesterol que se requiere cada día. Aunque los lípidos son esenciales para la estructura y el funcionamiento de las células, se han correlacionado niveles inusualmente elevados de ellos en el plasma, con varias enfermedades, como diabetes mellitus, lupus eritematoso, lipodistrofias, hipotiroidismo y aterosclerosis prematura. Los niveles elevados de lípidos en plasma fomentan el depósito de grasas en las paredes de los vasos sanguíneos arteriales. Estos depósitos se acumulan como placa y dan por resultado el desarrollo de aterosclerosis. El colesterol que llevan las LDL ha sido implicado en la formación de la placa aterosclerótica. Se piensa que la HMG-CoA es estimulada por macrófagos después de que el colesterol de la dieta llega a las células. La dieta estadounidense promedio proporciona grandes cantidades de colesterol proveniente de carne, huevos y productos lácteos. En consecuencia, el nivel de colesterol en plasma de muchos estadounidenses es varias veces más alto que el que se necesita para el

equilibrio metabólico diario. Por consiguiente, no es de sorprender que en esa cultura exista una incidencia considerable de cardiopatía coronaria (*coronary heart disease*, CHD) y de aterosclerosis. Por lo general, la aterosclerosis se manifiesta clínicamente como enfermedad de las arterias coronarias (*coronary artery disease*, CAD), paraplejía o hipertensión, cada una de las cuales contribuye a la CHD.

Los factores de riesgo que se relacionan con el desarrollo de la CHD son:

- la edad (varones de más de 45 años, mujeres de más de 55 años)
- antecedentes de tabaquismo, hipertensión, menopausia prematura, obesidad, medicamentos contra la hipertensión
- desequilibrio hormonal (diabetes mellitus, hipotiroidismo)
- peso (> 30% de sobrepeso)
- estado de las lipoproteínas (HDL bajas, LDL altas)

Por otra parte, el colesterol que transportan las HDL parece ser "protector". Se piensa que las personas con niveles elevados de HDL son menos propensas a la CHD, debido a la depuración rápida de la circulación del colesterol y de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Cuando se dispone de HDL puede intercambiarse su colesterol por triglicéridos mediante la acción de las proteínas de transferencia lipídicas. El lípido que transportan las HDL es descompuesto fácilmente por el hígado (lipasa hepática), eliminado del cuerpo y no se deposita en los tejidos. El colesterol intercambiado puede así convertirse en ácidos biliares, ser eliminado a la bilis o ser almacenado. Los niveles de HDL pueden elevarse con el ejercicio vigoroso, con regímenes que incluyan pescado o complementos dietéticos con ácidos grasos omega-3 poliinsaturados (aceites de pescado) y el consumo moderado de alcohol. Entre los factores que reducen las HDL se encuentran tabaquismo, obesidad, daño hepático, uremia e inanición.

El nivel recomendado de colesterol circulante total benéfico es inferior a 200 mg/dl (120 a 220 mg/dl), con HDL de 35 mg/dl o más y LDL de menos de 130 mg/dl. Los valores de colesterol en la población van de 120 a 330 mg/dl. Los valores de los triglicéridos circulantes varían con la edad y oscilan de 10 a 140 mg/dl antes de los 29 años de edad, a 10 a 150, 160 o 190. El límite superior aumenta con cada década, es decir, de los 30 a los 39 años de edad el límite es de 10 a 150 mg/dl, de los 40 a los 49 años, de 10 a 160 mg/dl, y de más de 50 años, de 10 a 190 mg/dl. Cuando el colesterol aumenta a más de 240 mg/dl y se acompaña de colesterol de LDL de 160 mg/dl, se indica evaluación del perfil de lipoproteínas como la modalidad terapéutica más adecuada. Además de la herencia, enfermedad y excesos en la dieta, el colesterol y los triglicéridos aumentan en función de la edad. Aunque en Estados Unidos esto probablemente se atribuye a mayor grasa en la dieta de los ancianos, las personas de edad avanzada tienen más probabilidades de presentar cirrosis, renopatía e inflamación de hígado y páncreas. Aun sin evidencia de cardiopatía coronaria, los niveles de colesterol de menos de 200 mg/dl que se acompañan de dos factores de riesgo justifican evaluación del perfil de lipoproteínas y posible tratamiento medicamentoso. Se ha mostrado en estudios clínicos grandes que la reducción de colesterol se relaciona con disminución de 20 a 30% de enfermedad de las arterias coronarias.

Control de los niveles de lípidos en sangre

La identificación de lípidos y lipoproteínas circulantes es importante para vigilar la salud del paciente. El análisis de rutina de lípidos incluye valores en ayuno de colesterol total, triglicéridos y colesterol de las HDL. El análisis cuantitativo del colesterol en suero no es una prueba de rutina y debe ordenarse específicamente. Este análisis identifica los niveles en circulación de colesterol libre y de ésteres de colesterol. Los triglicéridos y el colesterol se miden a partir de muestras de sangre en ayuno (12 a 14 horas), y es importante que el paciente no haya consumido alcohol en las últimas 24 horas. Aunque en la bibliografía se habla de niveles de lípidos en plasma, o lipoproteínas plasmáticas, las muestras que se utilizan para análisis de sangre son de suero. El suero, que es el líquido que permanece después de que se ha permitido que la sangre coagule, es el líquido preferido porque proporciona la cantidad más grande de colesterol (que antes se encontraba en circulación) y triglicéridos para medir.

La electroforesis de lipoproteínas (separación de lipoproteínas) se realiza para caracterizar el perfil de lipoproteínas. Aunque se conoce como LDL y HDL, la medición de cada lipoproteína en la sangre es en realidad como combinación con el colesterol; es decir, colesterol-HDL. De hecho, el colesterol-LDL se calcula a partir de los valores para el colesterol total (*total cholesterol*, TC), colesterol-HDL (HDL) y triglicéridos (TG), de la siguiente forma: LDL = TC – HDL – TG/5. A partir de esta ecuación se observa fácilmente que cualquier cosa (dieta, medicamentos) que reduzca el TC y el TG o que aumente la HDL, o ambos, estimulará la disminución del colesterol-LDL (figura 29:1).

El diagnóstico correcto de la hiperlipoproteinemia primaria es crítico, porque el tratamiento de los trastornos subyacentes suele corregir la **hiperlipidemia**, y requiere restricción en la dieta de grasas saturadas, colesterol y carbohidratos. El control de la dieta siempre es la primera línea de defensa. La Asociación de Cardiología, de Estados Unidos recomienda un método por pasos en el ajuste de la dieta hacia el objetivo de 100 a 150 mg de consumo

de colesterol diario, y grasa limitada a 20% de calorías totales. Si la dieta no disminuye adecuadamente el colesterol, se añaden varios agentes farmacológicos para reducir el nivel de lípidos en plasma, los cuales se conocen como **hipolipidémicos** (véase el cuadro 29:1). El uso de estos medicamentos es secundario al control adecuado de la dieta. Los fármacos de esta clase se dividen en tres categorías, de acuerdo con el sitio de reducción del colesterol: secuestrantes del ácido biliar, inhibidores de la HMG-CoA reductasa y alteración diversa del metabolismo del colesterol.

Secuestradores del ácido biliar

Colestiramina, colestipol y colesevelam

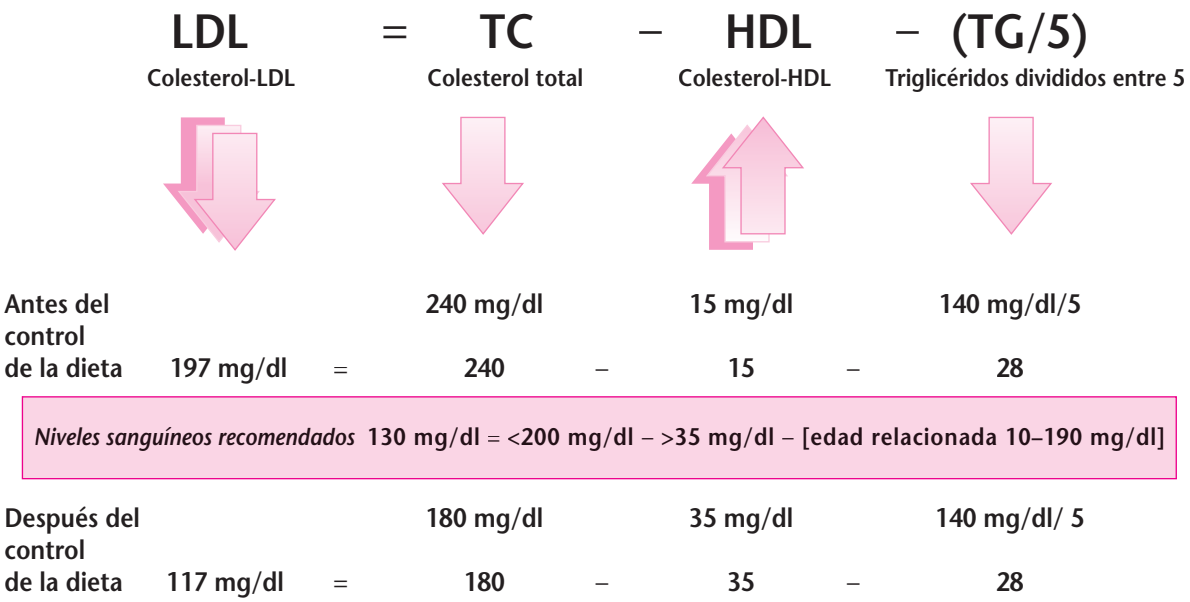
Las sales biliares se sintetizan a partir del colesterol, y se liberan en el duodeno como parte de la bilis. Su principal función es descomponer las grasas ingeridas de la dieta en forma absorbible. Estas sales se reciclan por la absorción intestinal y su almacenamiento en la vesícula biliar. La colestiramina (*Questran*) es una resina de intercambio de iones que se combina en el conducto intestinal con las sales biliares y el colesterol. Esta unión insoluble previene la absorción de sales biliares y colesterol, y el resultado es mayor eliminación de sales biliares, colesterol y otras grasas en las heces. Los niveles de lipoproteína de baja densidad y de colesterol se reducen durante el tratamiento, aunque la síntesis hepática de colesterol puede aumentar, ya que la concentración de colesterol en circulación se reduce porque se depura el colesterol del plasma. A la primera semana de tratamiento se observan cambios en los niveles de LDL, en tanto que los cambios del colesterol circulante pueden tardar un mes. La acción del colestipol es similar a la de la colestiramina. El colestipol interfiere con la absorción de ácidos biliares y colesterol del conducto intestinal.

Administración de dosis

La colestiramina, 4 a 6 g por dosis, se mezcla con jugo de fruta y se toma dos veces al día, antes de las comidas. Aunque debe combinarse con agua, es posible usar bebidas no carbonatadas, sopas líquidas (caldo, no crema), puré de manzana o piña triturada para suspender el polvo. La dosis oral de tabletas de colestipol es 2 a 16 g/día en una toma o tomas divididas. Los pacientes suelen comenzar con 2 g una o dos veces al día, seguidos de 2 g una o dos veces al día en intervalos de uno a dos meses, hasta que el perfil de lípidos sea aceptable. El colestipol se presenta en tabletas o gránulos.

El colesevelam se recomienda para iniciar con tres tabletas, dos veces al día, o seis tabletas, una vez al día con los alimentos. Cada tableta contiene 625 mg de medicamento activo, de modo que la dosis máxima es más de 3 g diarios.

FIGURA 29:1 Relación de valores del colesterol-LDL a partir de niveles medidos de colesterol total, triglicéridos y colesterol-HDL



Efectos adversos

Los secuestrantes de ácido biliar, como la colestiramina, no se absorben del conducto gastrointestinal (GI). Aunque no suelen ocurrir efectos generalizados, las alteraciones GI (estreñimiento) son el efecto adverso más común, algunas veces grave y acompañado de impacción fecal, con agravamiento de hemorroides existentes. En ciertos pacientes se han informado cefalea, mareo y somnolencia. Debido a que las dosis son grandes, puede haber náuseas y vómito, y otros problemas GI. Con el uso continuo del medicamento desaparecen el estreñimiento, la flatulencia y las náuseas. El efecto adverso más grande con estos medicamentos es la obstrucción intestinal. El colestipol ha producido elevaciones pasajeras de la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanino aminotransferasa (ALT) y de la fosfatasa alcalina.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Estatinas

La lovastatina fue la primera en la clase de medicamentos que inhiben la enzima HMG-CoA reductasa. Esta enzima es la medida limitadora al inicio de la síntesis del colesterol. La síntesis del escualeno también se inhibe, de manera que la vía de colesterol se ve afectada principalmente, en tanto que la producción de mediadores esenciales del crecimiento celular no lo es. Esta inhibición reduce las LDL en la circulación que transporta colesterol. Al disminuir los niveles en plasma de las LDL, se reducen los niveles de colesterol plasmático. De igual manera, al disminuir las VLDL, se aminoran los niveles plasmáticos de triglicéridos. Las LDL pueden disminuirse en la circulación al eliminar la depuración del plasma o por menor producción. Al mismo tiempo, en la circulación se incrementan los niveles plasmáticos de colesterol-HDL.

Todos los medicamentos de esta clase —atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina— tienen el mismo sitio de acción y reducen de manera efectiva el colesterol total, y los niveles en plasma de las LDL. Pese a que el efecto en los lípidos en circulación es observable a las dos semanas de tratamiento, el beneficio máximo requiere hasta seis semanas de farmacoterapia. Cuando el medicamento se interrumpe, la reducción de los niveles en plasma de las lipoproteínas desaparece al cabo de seis semanas. Para mantener el beneficio terapéutico se requiere, por lo tanto, de ajustes en la dieta y tratamiento farmacológico continuo.

Todos estos medicamentos se absorben bien después de la administración oral. Sin embargo, la lovastatina se absorbe mejor cuando se administra con alimentos, ya que es un promedicamento (inactivo) que se activa con el metabolismo hepático. Todos los demás fármacos de esta clase se toman con alimentos o sin éstos, sin que ello influya en su efecto terapéutico. Salvo por la pravastatina, todos tienen alta afinidad (95 a 98%) a la proteína plasmática. Las dosis recomendadas de mantenimiento para los inhibidores de la HMG-CoA reductasa se presentan en el cuadro 29:1.

La lovastatina y la simvastatina se han usado con éxito en combinación con la colestiramina para reducir el colesterol. La terapéutica de combinación

CUADRO 29:1 Hipolipidémicos

MEDICAMENTO	DOSIS DIARIA USUAL ORAL
Secuestrantes del ácido biliar	
colestiramina	8 a 16 g
colestipol	2 a 16 g
colesevelam	3.6 g
Inhibidores de la enzima HMG-CoA	
atorvastatina	10 a 80 mg
fluvastatina	20 a 80 mg
lovastatina	10 a 80 mg/día
pravastatina	10 a 80 mg
rosuvastatina	5 a 40 mg
simvastatina	5 a 80 mg
Alteración de lípidos y metabolismo de lipoproteínas	
gemfibrozil	600 mg, dos veces al día 30 min antes de las comidas
fenofibrato	54 a 160 mg
niacina	2 a 6 g
Medicamentos de combinación	
niacina y lovastatina	500 a 2 000 mg 20 a 40 mg
Inhibidor de la absorción de colesterol	
ezetimibe	10 mg

aminora drásticamente el colesterol y el colesterol-LDL a niveles que no se obtienen con el secuestrante de sales biliares o el inhibidor enzimático solo. Cuando se usa terapéutica de combinación, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa debe tomarse 4 a 6 h después del secuestrante de ácido biliar, para evitar la posibilidad de que este último se una al inhibidor enzimático mientras está en el conducto intestinal. En la actualidad existe un producto que combina la lovastatina con la niacina en una dosis fija; el *Advicor* mezcla 500, 750 o 1 000 mg de niacina con 20 mg de lovastatina.

Antes de iniciar el tratamiento o aumentar la dosis, deben realizarse pruebas del funcionamiento hepático para confirmar el estado de la alanino aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST). Debido a que esta clase de medicamentos pueden elevar las enzimas hepáticas, los niveles en suero se repiten cada seis a 12 semanas para evitar efectos adversos graves. En ocasiones, la elevación persistente de enzimas hepáticas requiere cesar el medicamento.

El límite de efectos adversos incluye cefalea, mareo, alteración del gusto, insomnio, diarrea, flatulencia, calambres abdominales o dolor abdominal, o ambos, y fotosensibilidad.

En virtud de que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa se absorben y son capaces de afectar el metabolismo de los lípidos en diversos tejidos, el promedio de efectos adversos es mayor que con otros hipolipidémicos. Lo más importante es la posibilidad de mialgia y debilidad muscular. Las elevaciones transitorias de la creatinfosfocinasa (*creatine phosphokinase*, CPK) ocurren antes de la mialgia y durante ésta. La vigilancia periódica y atenta de las enzimas séricas, incluidos el funcionamiento hepático (AST, ALT) y la CPK, indicará la necesidad de reducir la dosis para eliminar los efectos adversos. Según el perfil médico del paciente, es posible que la elevación persistente de las enzimas de la función hepática o de la CPK, o ambas, requiera interrumpir el medicamento.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa representan un avance importante en el tratamiento de las hiperlipidemias. Sin embargo, tienen el potencial de alterar el metabolismo muscular. La cerivastatina se retiró recientemente del mercado debido a preocupaciones de seguridad por la evidencia de desintegración muscular durante el tratamiento crónico. La incidencia de este efecto secundario de peligro de muerte (rabdomiólisis) fue considerablemente mayor con la cerivastatina sola que con otras estatinas. La rabdomiólisis es un trastorno en que los contenidos de las células del músculo esquelético (enzimas, creatinina, mioglobina) entran en la circulación. El paciente aqueja dolor y debilidad musculares, al tiempo que presenta insuficiencia renal cuando las moléculas grandes de mioglobina obstruyen el flujo renal normal. Debe indicarse a los pacientes que toman estatina que informen a su médico si ocurre hipersensibilidad o debilidad muscular.

Ha ocurrido sobredosis accidental con estos medicamentos (hasta 6 g) en adultos y niños. No se dispone de antídoto específico. Los pacientes se recuperaron sin complicaciones con el uso de medidas de apoyo generales para sobredosis de cualquier medicamento.

Inhibidores de la absorción de colesterol

Uno de los medicamentos más nuevos que reduce el colesterol en suero, ezetimibe, tiene un mecanismo de acción diferente al de los demás antihiperlipidémicos, ya que actúa en la superficie del intestino delgado para bloquear la absorción del colesterol de la dieta. Esta actividad reduce la cantidad de colesterol que se distribuye al hígado y facilita la depuración de colesterol de la sangre.

Su uso sólo ha recibido aprobación, 10 mg una vez al día, o combinado con inhibidores de la HMG-CoA reductasa o secuestrantes del ácido biliar para el tratamiento de hipercolesterolemia. El ezetimibe puede tomarse junto con inhibidores de la HMG-CoA reductasa sin que se impida su absorción oral. Sin embargo, debe tomarse dos a cuatro horas después del secuestrante para evitar interacción por absorción.

Hipolipidémicos diversos

Ácido nicotínico (niacina)

La niacina es una vitamina importante en el metabolismo de los carbohidratos. Su deficiencia se relaciona con la pelagra. Sin embargo, en dosis grandes, la niacina (en forma de ácido nicotínico) reduce los niveles de lípidos en plasma, así como el nivel de las VLDL y las LDL, que son las lipoproteínas responsables de transportar los triglicéridos y el colesterol de manera dependiente de la dosis. Al mismo tiempo, el metabolismo de grasas en el tejido adiposo se inhibe, y la lipasa de lipoproteínas (descomposición de triglicéridos) se estimula. En consecuencia, el nivel de lípidos en plasma se reduce de manera considerable. Estos efectos en las lipoproteínas son evidentes a los cuatro días de tratamiento, y los efectos máximos se observan a las tres a cinco semanas. Resulta interesante que las fórmulas de la vitamina afectan de manera diferente a los lípidos en circulación. La fórmula de liberación inmediata aumenta las HDL, en tanto que la de liberación sostenida disminuye de preferencia el colesterol total y las LDL. La niacina se administra varias veces al día por vía oral. Las dosis iniciales (100 mg tid) se incrementan en forma gradual a 1 a 2 g tres veces al día. La dosis máxima suele ser de 8 g al

día. La niacina se ha usado en combinación con el colestipol y la lovastatina. La combinación triple es más efectiva para reducir las LDL que la combinación dual de ácido nicotínico con uno de los demás.

Entre los efectos adversos comunes se encuentran náuseas, vómito, diarrea y vasodilatación. La niacina produce vasodilatación, que se manifiesta como enrojecimiento de la piel y se acompaña de sensación de calor en el rostro y la mitad superior del cuerpo, algunas veces con cosquilleo, prurito o cefalea. Este efecto no es dañino, pero los pacientes con enrojecimiento quizá no lo toleren bien. Se aconseja evitar beber líquidos calientes inmediatamente antes de tomar la medicina para evitar vasodilatación potencial por los líquidos. La aspirina, que se toma 30 minutos antes de la dosis, también mitiga la vasodilatación en muchos pacientes.

Asimismo, la niacina incrementa los niveles de ácido úrico en la sangre (hiperuricemia). Las personas con niveles de ácido úrico elevados pueden presentar síntomas de gota. El producto de liberación sostenida en dosis de más de 2 g al día estimula ictericia, aumento de la bilirrubina, náuseas y prolongación del tiempo de protrombina. Se piensa que estos efectos se encuentran mediados por una alteración de la función hepática. La vigilancia periódica de las enzimas hepáticas proporcionará indicación adecuada de hepatotoxicidad.

Derivados del ácido fíbrico

El gemfibrozil y el fenofibrato son derivados del ácido fíbrico que reducen triglicéridos y las VLDL, y aumentan las HDL. El mecanismo de acción se dirige a la producción de triglicéridos. Además de inhibir la descomposición de grasas en triglicéridos, inhiben la producción de triglicéridos.

Ambos medicamentos se absorben bien del conducto intestinal. La dosis oral de gemfibrozil por lo general es de 600 mg, dos veces al día, en tanto que la de fenofibrato es de 54 a 160 mg diarios. Ambos han sido aprobados para usarse en pacientes con hipertrigliceridemia que no responden a la dieta, y cuyos niveles de triglicéridos pueden exceder los 1 000 mg/dl, en comparación con el límite normal de 10 a 190 mg/dl, y se usan en combinación con otros medicamentos para facilitar la disminución de triglicéridos que complementan la acción reductora de colesterol del hipolipidémico.

Los efectos adversos comunes afectan el conducto GI e incluyen náuseas, vómito, diarrea y flatulencia. También pueden producir mareo y vista borrosa que interfiere con la capacidad de realizar trabajo manual delicado u operar maquinaria. Debido a que en ocasiones los fibratos causan dolor y debilidad muscular, la combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa potencia el desarrollo de miopatía y la elevación considerable de los niveles de creatinfosfocinasa. El gemfibrozil incrementa la excreción de colesterol en la bilis, lo cual da por resultado formación de cálculos biliares. El medicamento debe interrumpirse en caso de colelitiasis o aumento de la creatinfosfocinasa.

Indicaciones clínicas

Todos los hipolipidémicos se indican como tratamiento complementario para la reducción de colesterol elevado en pacientes con hipercolesterolemia y aumento de las LDL que no responden adecuadamente a la dieta. Esta clase de medicamentos se utiliza para disminuir las lipidemias mixtas de origen primario o secundario, en particular cuando los pacientes de alto riesgo no han respondido a otros tratamientos; por ejemplo, en la lipidemia diabética y nefrótica.

La lovastatina y la pravastina, inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, también se recomiendan para hacer más lenta la progresión de aterosclerosis coronaria con cardiopatía coronaria, a fin de reducir el riesgo de episodios coronarios agudos. La simvastatina y la pravastatina se usan para aminorar el riesgo de muerte por episodios coronarios, así como el riesgo de infarto de miocardio agudo. La colestiramina también se recomienda en el tratamiento de obstrucción biliar parcial.

Contraindicaciones

Para los medicamentos de absorción generalizada, manifestaciones clínicas de hipersensibilidad, enfermedad hepática activa o elevación persistente del funcionamiento del hígado, las enzimas son contraindicaciones para el uso, o uso continuo, de hipolipidémicos. Los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa se contraindican absolutamente durante el embarazo, debido a su capacidad de inhibir el metabolismo de lípidos esenciales en el feto en desarrollo. Pese a que no se dispone de datos humanos, han ocurrido malformaciones esqueléticas en animales.

La dextrotiroxina se contraindica en pacientes con angina, antecedente de infarto del miocardio, arritmias cardiacas, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión y embarazo.

Interacciones farmacológicas

Secuestrantes del ácido biliar

La colestiramina se une a las vitaminas liposolubles (A, D y K), el ácido fólico y muchos medicamentos, lo cual reduce su absorción GI. Es posible que se necesiten complementos para evitar las deficiencias vitamínicas. También se recomienda tomar



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

El acatamiento al tratamiento medicamentoso es crítico para lograr el beneficio a largo plazo de la reducción de colesterol, de las lipoproteínas de baja densidad y de la prevención de cardiopatía coronaria. Para ayudar a los pacientes a adquirir hábitos de acatamiento para el uso adecuado del medicamento, es necesario revisar con ellos el medicamento, el horario de tomas y las reacciones adversas específicas. Durante el tratamiento, es importante realizar periódicamente un panel de química en suero para determinar si el colesterol y la relación entre LDL y HDL se encuentran dentro de los límites normales. Las enzimas de la función hepática, AST, ALT y fosfatasa alcalina, deben evaluarse para asegurar que el paciente no está aquejando efectos adversos indeseables durante el tratamiento.

cualquier otro medicamento una hora antes, o por lo menos cuatro horas antes de la colestiramina para evitar interacciones con el conducto intestinal que demorarían o inhibirían la absorción del medicamento concomitante.

Inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa

El itraconazol aumenta el nivel de circulación de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, y esto predispone al paciente al desarrollo de efectos adversos. El mecanismo propuesto es de competencia con las enzimas hepáticas. En pacientes que requieren terapéutica antimicótica, debe cesarse el inhibidor enzimático de la reductasa hasta que se interrumpa el tratamiento. El gemfibrozil no debe administrarse con estos inhibidores. La eliminación por la orina y la unión de la proteína de los inhibidores enzimáticos puede disminuir y dar por resultado niveles más elevados del medicamento circulante, y la combinación predispone al paciente a miopatía grave. En el cuadro 29:2 se presenta una lista de los medicamentos específicos que han demostrado que interactúan con hipolipidémicos.

Consideraciones de presentación y alimentos

Por lo general, el medicamento se toma antes de las comidas. La lovastatina debe administrarse con alimentos para que se absorba la cantidad terapéutica máxima. La niacina puede ser tomada con alimentos por personas que presentan malestar GI.

Los polvos se mezclan con bebidas, sopas, cereales o frutas pulposas. Sin embargo, las tabletas de colestipol no deben deglutirse enteras, ni triturarse ni masticarse.

Interacciones farmacológicas

Debido a que el medicamento puede interferir con otros, los fármacos concomitantes se toman una hora antes o seis horas después de los secuestrantes del ácido biliar. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se usan en terapia de combinación con los secuestrantes del ácido biliar deben tomarse 4 a 6 h después de éstos.

Efectos adversos

Es urgente notificar al médico si al tomar estos medicamentos hay sangrado de encías o del recto, así como dolor muscular, hipersensibilidad, debilidad, malestar o fiebre.

Si con la dextrotiroxina se presenta dolor torácico, sudación, palpitaciones o exantema cutáneo debe notificarse al médico de inmediato.

El gemfibrozil puede causar mareo y vista borrosa que alteran el juicio en actividades que requieren enfocar la concentración o coordinación. Esto debe revisarse con los pacientes que necesitan conducir u operar equipo pesado.

Los pacientes que presentan enrojecimiento (sensación de calor en el rostro y la mitad superior del cuerpo) con el tratamiento con niacina deben evitar líquidos calientes inmediatamente antes y después de ingerir el medicamento, para que la vasodilatación se precipite al mínimo. En los casos con enrojecimiento persistente, puede ser útil la aspirina, 300 mg 30 minutos antes de tomar la niacina.

Consideraciones previas a la cirugía

Debido a su potencial de aumentar el sangrado, la dextrotiroxina se interrumpe por lo menos dos semanas antes de cirugía. En caso de que el paciente consulte a otro médico, o al cirujano bucal que podría programar procedimientos quirúrgicos, se aconseja proporcionar información detallada sobre su tratamiento con dextrotiroxina para evitar complicaciones.

Uso en el embarazo

Los hipolipidémicos han recibido la categoría B o C del embarazo por la Food and Drug Administration (FDA), salvo en el caso de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son categoría X. En virtud de que la seguridad de uso durante el embarazo no se ha determinado claramente mediante estudios clínicos controlados, su uso sólo se recomienda cuando hay

CUADRO 29:2 Interacciones medicamentosas con hipolipidémicos

HIPOLIPIDÉMICO	INTERACTÚA CON	RESPUESTA
Secuestrantes del ácido biliar	Anticoagulantes (orales), aspirina, clindamicina, clofibrato, dextrotiroxina, glucósidos de la dedalera, furosemida, glipizida, imipramina, metildopa, niacina, penicilina, fenitoína, tetraciclinas, tiacidas, tolbutamida, ursodiol, vitaminas A, D, K, E	Disminución de la absorción del medicamento
colestiramina	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Disminución de la biodisponibilidad de los inhibidores de la enzima cuando se toman al cabo de una hora
	Anticoagulantes	Aumento de la hemorragia
gemfibrozil fenofibrato	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Miopatía grave
	Anticoagulantes orales	Aumento de los niveles sanguíneos de los anticoagulantes
inhibidores de la HMG-CoA reductasa	alcohol	Aumento del nivel sanguíneo de los inhibidores enzimáticos
	ciclosporina, eritromicina, niacina	Aumento del nivel sanguíneo de los inhibidores enzimáticos y potencial de miopatía
	itraconazol	Aumento del nivel sanguíneo de los inhibidores enzimáticos por competencia enzimática hepática
	digoxina, warfarina	Aumento de los niveles sanguíneos de digoxina y warfarina
	Anticonceptivos orales	Aumento de los niveles sanguíneos de atorvastatina
	rifampina	Disminución de la eliminación plasmática de fluvastatina
	ácido nicotínico, propranolol, digoxina	Disminución de los niveles de fluvastatina
	propranolol	Disminución del efecto hipolipidémico de inhibidor enzimático

riesgo patente de evitar otras fuentes. El clofibrato y el gemfibrozil son en particular medicamentos de categoría C que no se recomiendan durante el embarazo. Si es necesario mantener el colesterol o los triglicéridos bajos durante la gestación, se recomiendan secuestrantes del ácido biliar en relación con otros medicamentos de absorción generalizada.

Los inhibidores de la 3-hidroxi-HMG-CoA reductasa ***no deben tomarse*** durante el embarazo, por su capacidad de afectar el metabolismo y los factores de crecimiento críticos en el feto en desarrollo. Es necesario indicar a las pacientes que se embarazan que lo notifiquen de inmediato al médico para que pueda interrumpirse el medicamento e iniciar otro tratamiento adecuado.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Relacione la descripción en la columna izquierda con el término adecuado de la columna derecha.

___	**1.**	Lípido de la dieta que normalmente se sintetiza en el cuerpo.	a. colesterol
___	**2.**	Proteína en el plasma que transporta triglicéridos y colesterol.	b. hiperlipidemia
___	**3.**	Niveles anormalmente elevados de lípidos en plasma.	c. hipolipidémico
___	**4.**	Lípido de la dieta que el cuerpo usa normalmente.	d. lipoproteína
___	**5.**	Medicamento que se usa para reducir los niveles de lípidos en plasma.	e. triglicérido

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Qué enfermedad se relaciona con la hiperlipidemia? _____

2. ¿Cuál es el enfoque principal para el tratamiento de la hiperlipidemia? _____

3. ¿Cómo produce la lovastatina su efecto hipolipidémico? _____

4. Mencione los efectos adversos de la niacina. _____

5. ¿En qué difiere el mecanismo de acción del fenofibrato contra el de la colestiramina? _____

6. ¿Cuál es la indicación principal para el uso de gemfibrozil? _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden afectar la función hepática. Por ello, en ciertos momentos durante la terapia con estos medicamentos deben realizarse pruebas de función hepática (ALT y AST). Explique cuándo deben realizarse estas pruebas. _____

2. Cuando algunos pacientes toman niacina presentan enrojecimiento persistente. ¿Qué consejo es de utilidad para los pacientes a los que esto les resulta intolerable? _____

3. ¿Cuáles son los efectos adversos de la lovastatina? _____



Conexión en Internet

Existen varios lineamientos disponibles en Internet que explican las repercusiones de los lípidos séricos en el funcionamiento cardiovascular, que han sido preparados por diversas organizaciones profesionales médicas y científicas, y la National Guideline Clearinghouse (NCG) las pone a disposición del público en www.guideline.gov, donde se encuentran lineamientos prácticos clínicos basados en pruebas. En el cuadro de búsqueda, escriba *Cholesterol* y aparecerán más de 60 referencias que pueden revisarse e imprimirse. Este sitio renueva cada semana el índice de lineamientos, de modo que siempre es actual.

La Asociación de Médicos Familiares de Estados Unidos, en www.aafp.org proporciona acceso a volúmenes actuales y archivados de la revista *American Family Physician* ("Médico Familiar Estadounidense"), la cual presenta artículos de fácil comprensión sobre temas como el control del colesterol y la prevención de cardiopatías. En el sitio, diríjase al margen izquierdo y seleccione *American Family Physician Past Issues* (Ejemplares previos de "Médico Familiar Estadounidense"). En el cuadro de búsqueda por tema (*Search by Topic*), escriba *Cholesterol* para ver todos los artículos pertinentes de la revista.

Lecturas adicionales

Glatter, T. R. 1991. Hyperlipidemia: What do the numbers mean? *Hospital Medicine* 27 (4):25.

Mosca, L. J. 2002. Optimal management of cholesterol levels and the prevention of coronary heart disease in women. *American Family Physician* 65 (2):217.

Safeer, R. S. 2002. Cholesterol treatment guidelines update. *American Family Physician* 65(5):871.

capítulo

30 Antianémicos

Enfoque del capítulo

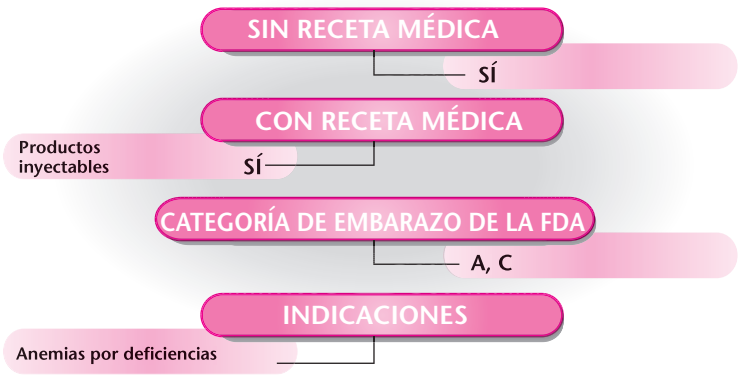
En este capítulo se describen los minerales y las sustancias nutritivas que se necesitan para mantener el funcionamiento normal de los eritrocitos. La función más crítica de los eritrocitos es la capacidad de llevar oxígeno a los tejidos. Asimismo, se describe cómo puede deteriorarse esta función y producir anemia, y cómo tratarla.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo, será capaz de:

- explicar las tres principales causas por las que ocurre la anemia
- identificar tres sustancias naturales que afectan la forma de los eritrocitos
- explicar cuándo es apropiado usar complementos de hierro o reemplazo de vitaminas para revertir los efectos de la anemia
- describir los efectos secundarios que se relacionan con sobredosis con hierro
- explicar por qué la vitamina B_{12} y el reemplazo de ácido fólico no es intercambiable para el tratamiento de la anemia

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

anemia: estado en el que disminuye la función de los eritrocitos de transportar oxígeno a los tejidos.

anemia aplásica: anemia ocasionada por el funcionamiento defectuoso de los órganos que forman sangre (médula ósea).

anemia normocítica: anemia en la que los eritrocitos son de tamaño normal y por lo general contienen hemoglobina normal, pero son insuficientes para el transporte adecuado de oxígeno a los tejidos; la cifra eritrocitaria es baja.

-cítico: sufijo que significa células.

-crómico: sufijo que significa color.

crónico: condición de larga duración, por lo regular meses o años.

cubierta entérica: tipo de tableta o píldora con una cubierta que permite que pase a través del estómago sin disolverse, de modo que el revestimiento estomacal no se irrita, y el medicamento se libera entonces en el intestino.



factor intrínseco: proteína necesaria para la absorción intestinal de la vitamina B_{12}, cuya falta produce anemia perniciosa.

hematínico: medicamento que contiene compuestos de hierro, que se usan para incrementar la producción de hemoglobina.

hemoglobina: proteína en los eritrocitos que transporta oxígeno a todos los tejidos del cuerpo.

hipocrómico: estado en que el color de los eritrocitos es menor al del índice normal.

lavado gástrico: enjuague del estómago.

malabsorción: capacidad inadecuada de absorber sustancias nutritivas a través del intestino.

mega-: prefijo que significa grande.

megaloblasto: célula inmadura grande que aún no puede funcionar como eritrocito maduro.

micro-: prefijo que significa pequeño.

morfología: forma o estructura de una célula.

pernicioso: enfermedad de síntomas graves, que puede ser fatal si no se trata.

quelato: acción química de una sustancia que le permite unirse permanentemente a un ion de metal.

RBC: eritrocito (*red blood cell*).

INTRODUCCIÓN

La **hemoglobina** es una proteína que se encuentra en los eritrocitos (*red blood cells,* **RBC**). Debido a que la función principal de la hemoglobina es transportar oxígeno a todos los tejidos del cuerpo, cualquier cosa que altere el funcionamiento de los eritrocitos o la producción de hemoglobina causa una deficiencia en el transporte de oxígeno, con lo cual se origina un trastorno que se conoce como **anemia**. En respuesta a la deficiencia de oxígeno, el cuerpo desarrolla los síntomas característicos de la anemia, como debilidad, fatiga, irritabilidad y palidez.

CAUSAS DE LA ANEMIA

Algunas anemias se heredan, ya que la síntesis de la hemoglobina está controlada genéticamente. La anemia de Cooley y la anemia falciforme son enfermedades hereditarias en las que la hemoglobina es anormal y no puede transportar oxígeno de manera eficiente. Las anemias heredadas son enfermedades **crónicas** que no se tratan ni curan con éxito mediante terapia de reemplazo farmacológico. La anemia también puede ser resultado de deficiencia en la cantidad de hemoglobina cuando el número de eritrocitos en circulación disminuye. La pérdida de sangre (hemorragia), el aumento en la destrucción de eritrocitos (hemólisis) o la disminución en la producción de éstos reduce la cantidad de hemoglobina circulante. La producción de células sanguíneas normales puede deteriorarse cuando la médula ósea está envenenada con sustancias químicas, como el benzeno o los medicamentos contra el cáncer. Sin embargo, la anemia más común por deficiencia es la ocasionada por falta de hierro, cianocobalamina (vitamina B_{12}) o ácido fólico. Además de reducir la producción de eritrocitos, las anemias por deficiencias se relacionan con cambios en el tamaño y la forma de los eritrocitos y leucocitos. Por este motivo, las anemias por deficiencia se clasifican de acuerdo con la forma, o **morfología**, y el color de los eritrocitos.

Las anemias microcíticas (**micro-** significa pequeño y **-cítico** se refiere a las células) se caracterizan por eritrocitos inusualmente pequeños. Cuando la anemia microcítica se acompaña de deficiencia de hemoglobina, los eritrocitos se ven pálidos (**hipocrómicos: hipo-** se refiere a menos de lo normal y **-crómico** significa color). Las anemias macrocíticas (**macro-** significa grande) presentan eritrocitos inusualmente grandes. Cuando se interrumpe la producción eritrocitaria, se liberan en la circulación células inmaduras grandes que se conocen como **megaloblastos (mega-** también significa grande). En las anemias megaloblásticas, las células de la sangre parecen ser más grandes, pero los eritrocitos se encuentran normocrómicos (sin cambio de color). En el cuadro 30:1 se presentan los cambios morfológicos que se relacionan con diversas anemias. A diferencia de las anemias heredadas, las anemias por deficiencia responden bien a la terapia de reemplazo. Una vez que se identifica la sustancia faltante y se restaura la dieta, ceden los síntomas, al tiempo que la morfología y la producción de células sanguíneas regresa a la normalidad.

CUADRO 30:1 Origen y tratamiento de las anemias eritrocitarias

ORIGEN	CAUSA	CARACTERÍSTICAS ERITROCITARIAS	TRATAMIENTO
Hemorragia excesiva	Hemorragia	Normocrómicas normocíticas	Detener la hemorragia, transfusión de sangre
Menor producción eritrocitaria			
Anemia por deficiencia	Falta de hierro	Hipocrómicas microcíticas	Reemplazar hierro o cobre en la dieta
	Falta de cobre		
	Falta de ácido fólico		Reemplazar ácido fólico o cianocobalamina en la dieta
	Falta de cianocobalamina	Normocrómicas (megaloblásticas) macrocíticas	
Insuficiencia de médula ósea	Sustancias químicas	Normocrómicas normocíticas	Transfusiones de sangre
	Anticancerígenos		
	Radiación		
Aumento en la destrucción eritrocitaria	Metabolismo eritrocitario defectuoso	Normocrómicas normocíticas	Transfusiones de sangre
	Toxinas microbianas		
	Alergia a medicamentos		
Alteración en la producción y destrucción eritrocitaria	Síntesis defectuosa de hemoglobina	Microcíticas de células falciformes	Transfusiones de sangre
	Infección crónica	Hipocrómicas	
	Enfermedad del hígado	Normocrómicas normocíticas	Transfusiones de sangre

ANEMIA FERROPRIVA

La cantidad de hierro en el cuerpo se mantiene a un nivel relativamente constante, entre 2 y 5 g. Las dietas que incluyen carne, pescado o productos de soya deben proporcionar una cantidad adecuada de hierro, el cual se distribuye principalmente en los eritrocitos o se almacena en tejidos como la médula ósea, el bazo y el hígado. En virtud de que el cuerpo elimina muy poco hierro todos los días, las reservas de éste se conservan de manera eficaz. La deficiencia de hierro ocurre cuando se agotan las reservas internas del mismo.

Desarrollo de la deficiencia

Para mantener un equilibrio adecuado de hierro, el Consejo de Investigaciones de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos (*National Academy of Sciences Research Council*) sugiere que las Porciones Recomendadas en la Dieta (*Recommended Dietary Allowances*, RDA) para el hierro sean entre 10 y 18 mg. Las RDA varían con la edad, el sexo y la salud del individuo. Después de los 20 años de edad, los varones sanos requieren consumir menos hierro que las mujeres. No es fácil que se agoten las reservas de hierro en varones, y cuando sucede, por lo general obedece a hemorragia interna o enfermedad crónica (carcinoma o úlceras), más que a una deficiencia en la dieta.

Por otra parte, las mujeres siempre están predispuestas a deficiencia de hierro, principalmente a causa de la pérdida constante de hemorragia durante cada periodo menstrual (en que llegan a perderse 1 a 20 mg de hierro). Por este motivo, la anemia ferropriva se presenta fácilmente en mujeres, sobre todo en las que siguen dietas nutricionalmente deficientes. El embarazo y la lactancia también contribuyen al desarrollo de anemia ferropriva.

Las mujeres y los niños de corta edad también pueden tener deficiencia de hierro por una alteración que recibe el nombre de pica, en la que las personas comen sustancias inusuales, como barro y almidón de lavandería. Cuando esta situación continúa durante mucho tiempo, el barro y el almidón se unen al hierro de la dieta, de modo que el hierro deja de absorberse y con el tiempo se agotan las reservas internas de éste, dando como resultado la anemia.

La deficiencia crónica de hierro por cualquier causa origina anemia hipocrómica microcítica. Los eritrocitos y la hemoglobina se ven afectados porque el hierro es esencial para el transporte normal de oxígeno. Las moléculas de oxígeno son transportadas por el hierro, que se une a la hemoglobina. En la deficiencia crónica de hierro, se deteriora gravemente el funcionamiento de la hemoglobina.

CUADRO 30:2 Fórmulas de hierro

HIERRO	OTROS INGREDIENTES
fumarato ferroso, 63 mg	—
exsicado de sulfato ferroso, 159 mg	—
sulfato ferroso, 200 mg	—
gluconato ferroso/15 ml, 300 mg	—
gluconato ferroso, 320 mg	—
sulfato ferroso, 190 mg	—
sulfato ferroso/0.6 ml, 75 mg	Alcohol a 0.02%
sulfato ferroso, 200 mg	Hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio
sulfato ferroso, 525 mg	—
fumarato ferroso, 150 mg	Docusato sódico
citrato de amoniaco de hierro, 18 mg	Niacina, tiamina, piridoxina, colina, cianocobalamina, metionina, alcohol 12%
sulfato ferroso, 195 mg	—
sulfato ferroso, 39 mg	Ácido ascórbico
fumarato ferroso, 36.3 mg	Ácido ascórbico, ácido fólico, cianocobalamina, concentrado de factor intrínseco
fumarato ferroso, 66 mg	Ácido ascórbico, tartracina

Hematínicos

La anemia ocasionada por falta nutricional de hierro se corrige fácilmente con complementos orales. Los **hematínicos** son medicamentos que contienen principalmente compuestos de hierro (ferrosos), con objeto de incrementar la producción de hemoglobina, y se expenden como productos que no requieren receta médica en tabletas, cápsulas y líquido. Muchos complementos de hierro forman parte de una fórmula multivitamínica que contiene 100% de las RDA para hierro. Sin embargo, varios de los hematínicos que se presentan en el cuadro 30:2 contienen cinco a 20 veces las RDA para hierro. Los compuestos ferrosos, como fumarato, sulfato y gluconato, se absorben igualmente bien por vía oral y son los fármacos de elección. La adición de ácido ascórbico (vitamina C) parece incrementar la absorción intestinal del hierro. Los pacientes con deficiencia de hierro de largo plazo quizá requieran 100 a 200 mg de hierro, tres veces al día, durante seis meses. En comparación, la deficiencia de hierro relacionada con el embarazo, sobre todo en el último trimestre, se corrige con 20 a 50 mg al día.

Algunas veces, la deficiencia de hierro es ocasionada por la incapacidad de tomar medicamentos orales o de absorber hierro (**malabsorción**). En estos casos se administra por vía intramuscular o intravenosa dextrano férrico. La segunda es la vía que por lo general se prefiere porque hay menos dolor en el sitio de inyección, además de que la piel puede teñirse en el sitio de inyección. La dosis sugerida por el fabricante se basa en el peso del paciente y su cifra de hemoglobina. El uso parenteral de dextrano férrico ha producido reacciones tipo anafilácticas. Antes de la administración de dextrano férrico, es necesario evaluar al paciente para determinar si es sensible, con objeto de evitar una reacción anafiláctica. El dextrano férrico únicamente debe usarse en pacientes en los que haya una indicación claramente establecida de intolerancia a los complementos orales, o en quienes haya deterioro de la absorción gastrointestinal (GI). El dextrano férrico es *incompatible* en soluciones que contienen oxitetraciclina.

Indicaciones clínicas

Los complementos de hierro, incluida la administración parenteral, han sido aprobados para prevenir y tratar la anemia ferropriva producida por cualquier causa, pero no tienen valor terapéutico comprobado en el tratamiento de anemias causadas por deficiencia de otras vitaminas o minerales.

Efectos adversos y tóxicos

Los efectos secundarios más comunes de los hematínicos orales son irritación gástrica, náuseas y estreñimiento. Se recomienda tomar los complementos cuando el estómago está vacío para optimizar la absorción. Sin embargo, en pacientes sensibles la irritación gástrica puede ser intensa. En caso de irritación gástrica, se reduce el complemento de hierro o se toma con alimentos. La liberación demorada y las fórmulas de hierro con **cubierta entérica** reducen la irritación gástrica, porque lo liberan en el intestino grueso. Por desgracia, el hierro entonces no se absorbe bien, además de que estas presentaciones son más costosas que los demás complementos. Debe advertirse al paciente que no mastique ni triture estas fórmulas antes de deglutirlas. En términos generales, las fórmulas especiales no ofrecen ninguna ventaja respecto de otras fórmulas hematínicas disponibles. Algunos hematínicos contienen un ablandador de heces que actúa contra el estreñimiento, en tanto que otros contienen un antiácido para aliviar las náuseas.

Se recomienda tomar las fórmulas líquidas de hierro con jugo o agua para evitar teñir los dientes. Puede aconsejarse al paciente que tome el preparado con pajilla para disminuir la posibilidad de tinción.

En dosis terapéuticas, el hierro no absorbido se elimina en las heces, lo cual ocasiona que éstas se vean negras y alquitranadas. Este efecto no debe confundirse con sangre en las heces, ya que tanto la terapia con hierro como la sangre oculta producen la misma apariencia fecal. La sobrecarga de hierro (exceso de almacenamiento) rara vez ocurre con el tratamiento. Sin embargo, es posible que se suscite toxicidad aguda a causa de sobredosis accidental o envenenamiento. Por lo general, el envenenamiento con hierro se observa en niños a quienes atraen las tabletas de colores y los líquidos con sabor que contienen hierro. En dosis tóxicas (0.3 a 1 g), el hierro erosiona el revestimiento estomacal, causa dolor, hemorragia y vómito. En casos graves se observa acidosis, hipotensión y colapso cardiovascular. El tratamiento de toxicidad aguda incluye **lavado gástrico** (enjuague del estómago) con mesilato de deferoxamina (5 a 10 g), el cual se une, o **quela**, al hierro, de modo que éste no se absorba.

Interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacológicas con los hematínicos son pocas. Sin embargo, las tetraciclinas y antiácidos que se toman de manera simultánea con complementos orales de hierro reducen la absorción de éste porque quelan el hierro. La absorción de la tetraciclina también disminuye. Asimismo, mediante un mecanismo diferente de acción, la cimetidina reduce la absorción del hierro. Estos productos no deben tomarse al cabo de dos horas de cada uno. Las sales de hierro reducen la absorción de la penicilamina, las quinolonas, la metildopa y la levodopa. Se ha informado que el alopurinol aumenta la absorción de hierro oral, y que el ácido ascórbico (vitamina C, 200 mg por 30 mg de hierro) estimula la absorción de hierro del conducto GI. El café, el té, la leche y los huevos aminoran la absorción del hierro de la dieta, y se desconoce el efecto clínico relacionado con estos alimentos y los complementos orales de hierro.

Deficiencia de cianocobalamina

La cianocobalamina (vitamina B_{12}) se encuentra en productos de la dieta, como carnes, huevos, leche y mariscos. Los lactantes reciben una provisión adecuada de esta vitamina (0.3 a 2 µg) en la leche materna. La RDA en adultos es de 3 µg.

Desarrollo de la deficiencia

Es difícil que en adultos haya deficiencia de cianocobalamina por reducción en el consumo de la dieta, ya que esta vitamina se almacena de manera tan eficiente en el hígado que por lo general agotar las reservas internas requiere seis a 10 años. Sin embargo, quienes siguen dietas vegetarianas estrictas necesitan complemento vitamínico. El embarazo y la lactancia también aumentan el requerimiento de cianocobalamina. La deficiencia de esta vitamina suele observarse cuando el proceso de absorción es interrumpido por la incapacidad de sintetizar el **factor intrínseco**, por enfermedad, cirugía o infección. El estómago secreta una proteína que se conoce como factor intrínseco, que transporta la cianocobalamina al íleon, donde es absorbida. Por consiguiente, la absorción intestinal de la vitamina depende de la presencia del factor intrínseco.

Algunas personas carecen de la capacidad de sintetizar este factor, y por consiguiente presentan deficiencia de cianocobalamina y desarrollan anemia **perniciosa**, la cual puede ocurrir en adultos después de gastrectomía (extirpación del estómago), cuando las porciones secretorias del estómago están

dañadas por carcinoma gástrico o se han extirpado quirúrgicamente. La absorción de cianocobalamina también disminuye en presencia de crecimiento excesivo crónico de bacterias intestinales o tenia, o cuando los parásitos utilizan la vitamina antes de que sea absorbida por el intestino.

Características de la deficiencia

La anemia megaloblástica resulta de la deficiencia de cianocobalamina. Muchos tejidos se ven afectados, porque esta vitamina es esencial para la síntesis normal de nucleoproteína (ácido desoxirribonucleico [*deoxyribonucleic acid*, DNA]). La síntesis del DNA y la división celular en particular requieren cianocobalamina y ácido fólico, ya que ambos contribuyen a la formación del ácido N^{10}-metiltetrahidrofólico (FH_4), que es necesario para sintetizar los precursores de la nucleoproteína del DNA. La deficiencia de cianocobalamina (y de ácido fólico) causa cambios en todas las células en división, lo cual produce macrocitos y megaloblastos. El sistema de formación de sangre (hematopoyesis) refleja estos cambios al hacer circular plaquetas grandes, y eritrocitos y leucocitos grandes, con poco tiempo de vida.

La cianocobalamina es esencial para la formación de las vainas de mielina que rodean a los nervios periféricos y a la médula espinal. En este proceso bioquímico intervienen ácidos grasos y lípidos, que son incorporados en la vaina de mielina. En la deficiencia de cianocobalamina, las vainas de mielina no se forman debidamente, lo cual causa degeneración nerviosa y cambios neurológicos. La degeneración se observa primero a lo largo de los nervios periféricos, de modo que se produce parestesia (entumecimiento, sensación de punzadas de alfiler). Con el tiempo se degeneran porciones de la médula ósea, lo cual origina coordinación muscular deficiente y debilidad muscular, con atrofia óptica y glositis (lengua rojiza, lisa, adolorida y rolliza). Los pacientes con deficiencia pueden presentar cambios en el estado de ánimo, que van de nerviosismo a psicosis. Si la deficiencia de esta vitamina persiste durante varios años, los cambios neurológicos se tornan irreversibles. El diagnóstico específico de cianocobalamina se confirma mediante la prueba de Schilling. La cianocobalamina radiactiva (0.5 μg) se administra por vía oral, y la orina se recolecta durante 24 horas. Al día siguiente los pacientes reciben cianocobalamina radiactiva más factor intrínseco, y se recolecta nuevamente la orina. Los sujetos con anemia perniciosa no eliminan la cianocobalamina en la orina, en ausencia de factor intrínseco.

Indicaciones clínicas

La cianocobalamina ha sido aprobada para usarse ante la deficiencia de vitamina B_{12} (anemia perniciosa), o para prevenir la deficiencia, en los casos en que la enfermedad o el estado físico aumente el requerimiento de esta vitamina. Las indicaciones médicas más comunes para su uso son: embarazo, hemorragia, neoplasia, posgastrectomía y hepatopatía o renopatía.

Fórmulas

La cianocobalamina (vitamina B_{12}) se expende en tabletas y en solución inyectable. Las fórmulas orales que contienen menos de 50 μg son principalmente complementos para deficiencias de base nutricional. Las soluciones inyectables de esta vitamina se administran por vía intramuscular o subcutánea, 30 μg al día hasta por 10 días, seguidos de 100 a 200 μg al mes, hasta que ocurra remisión. A partir de entonces, 100 μg al mes son suficientes para mantener la remisión. Debe indicarse a los pacientes con anemia perniciosa que necesitarán inyecciones mensuales por el resto de su vida. La hidroxicianocobalamina es una fórmula inyectable de la vitamina que tiene acción más larga que la cianocobalamina, porque es muy afín a las proteínas. Sin embargo, no tiene ventaja importante respecto de la cianocobalamina para el tratamiento de la anemia perniciosa. En el caso de las fórmulas parenterales, debe evitarse la administración intravenosa porque se relaciona con la eliminación de la vitamina, antes de que se logre la respuesta terapéutica.

Varias de las presentaciones que se expenden sin receta médica, sobre todo las vitaminas múltiples, contienen cianocobalamina que va de 1 a 25 μg por tableta. En el cuadro 30:3 se presentan los nombres comerciales de algunas de estas fórmulas. En personas con desnutrición y en pacientes geriátricos, los complementos orales (1 μg al día) pueden ser benéficos. El único valor terapéutico de la cianocobalamina es para el tratamiento de la anemia perniciosa o deficiencia de la vitamina. No se ha comprobado que sea un remedio en la hepatitis, inapetencia, alergias, esterilidad, psicosis y envejecimiento, para los cuales suele administrarse. Tampoco tiene toxicidad conocida. Los riñones eliminan toda la vitamina que no puede usarse.

Interacciones farmacológicas

Se ha informado que la absorción de cianocobalamina disminuye por interacciones farmacológicas con la colchicina, neomicina, ácido aminosalicílico y el potasio de liberación programada. El consumo crónico y considerable de alcohol (durante más de dos semanas) puede producir absorción deficiente de la cianocobalamina. El cloranfenicol y otros medicamentos que suprimen la médula ósea interfieren con la maduración de los eritrocitos,

CUADRO 30:3 Fórmulas de cianocobalamina (vitamina B_{12})

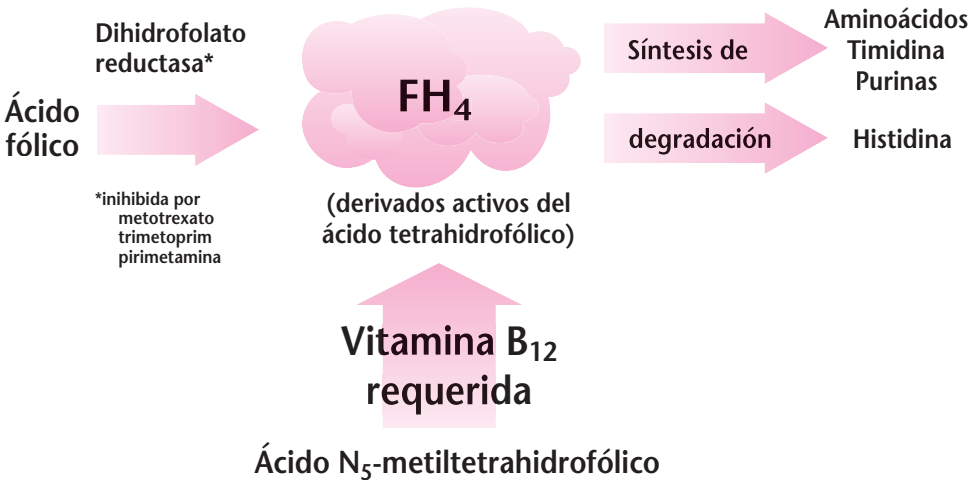
CIANOCOBALAMINA, μg		OTROS INGREDIENTES
Inyección	100 μg/ml	—
Inyección	1 000 μg/ml	—
Inyección de hidroxicobalamina 1 000 μg/ml		—
Oral	25 μg	Ácido ascórbico, niacina, riboflavina, tiamina
Oral	10 μg	Ácido ascórbico, ácido fólico, hierro, niacina, ácido pantoténico, piridoxina, riboflavina, tiamina y vitaminas A, D y E
Oral	6 μg	Ácido ascórbico, hierro, niacina, ácido pantoténico, piridoxina, riboflavina, tiamina, vitamina K y diversos minerales
Oral	9 μg/15 ml	Hierro, hígado disecado, niacina, piridoxina, riboflavina, tiamina, concentrado de levadura, diversos minerales, alcohol 20%
Oral	25 μg	Ácido ascórbico, niacina, riboflavina, tiamina
Oral	75 μg	Ácido ascórbico, niacina, riboflavina, tiamina y diversos minerales
Oral	6 μg	Ácido ascórbico, ácido fólico, niacina, riboflavina, tiamina, piridoxina y vitaminas A y D
Oral	5 μg/15 ml	Hierro, hígado disecado, niacina, piridoxina, riboflavina, tiamina y cobre
Oral	25 μg	Ácido ascórbico, hígado disecado, hierro y piridoxina
Oral	10 μg	Ácido ascórbico, niacina, ácido pantoténico, piridoxina, riboflavina, tiamina

de modo que la vitamina B_{12} no funciona en estas células, y el resultado se manifiesta como respuesta terapéutica inadecuada a la vitamina B_{12}. Los medicamentos para las úlceras (antagonistas del receptor H_2, cimetidina) disminuyen el ácido gástrico, de modo que la vitamina B_{12} no puede combinarse con el factor intrínseco gástrico disponible, lo cual deteriora la absorción de esta vitamina, aunque sin inhibirla totalmente.

Deficiencia de ácido fólico

La RDA para ácido fólico (400 μg) se satisface con la inclusión en la dieta de vegetales verdes con hojas y carne. La deficiencia de ácido fólico (folatos) es común, porque las personas no complementan sus dietas adecuadamente con vegetales. Por otra parte, aun las dietas bien equilibradas son deficientes en

FIGURA 30:1 Vía de producción del ácido tetrahidrofólico (FH_4)



folato porque el calor requerido para enlatar y cocinar destruye al ácido fólico. Por este motivo se considera que los folatos son inestables con el calor. Hay varios estados que aumentan el requerimiento de ácido fólico. El embarazo, la anemia hemolítica, artritis reumatoide y el hipertiroidismo, en particular, se relacionan con aumento en la producción de células de la sangre que necesitan ácido fólico para su síntesis.

Función del ácido fólico

El ácido fólico es esencial para el crecimiento y la reproducción de las células porque es necesario para la síntesis de proteínas. Se utiliza en la síntesis de timidina, elemento esencial en la nucleoproteína DNA. Por otra parte, la síntesis de aminoácidos requiere de una forma activada del ácido fólico que se conoce como FH_4 (véase la figura 30:1). Por consiguiente, las deficiencias de cianocobalamina y ácido fólico producen anemias idénticas. La deficiencia de folato se relaciona con anemia macrocítica (la megaloblástica). Para el tratamiento de la deficiencia de folato se usan fórmulas orales de ácido fólico en dosis de 0.1 a 1 mg al día. Estos productos de ácido fólico se expenden con receta médica (ácido fólico o *Folvite*) o sin ella (bajo el nombre de ácido fólico). Existen fórmulas parenterales (ácido fólico, *Folvite*) (IM, IV, SC) para pacientes con anemia grave o deterioro de la absorción gastrointestinal. No se conocen toxicidades con el ácido fólico, y rara vez ocurren reacciones alérgicas.

Indicaciones clínicas

El ácido fólico ha sido aprobado para usarse en casos de anemia megaloblástica debida a deficiencia de folato, la cual puede ser ocasionada por nutrición inadecuada en lactantes, niños o adultos, o por mayor requerimiento en el embarazo. La Food and Drug Administration (FDA) ha designado al ácido fólico como categoría A del embarazo, debido a su función crítica en el desarrollo fetal. El estado del folato en el embarazo se relaciona directamente con desarrollo neural adecuado, y su deficiencia aumenta el potencial de deficiencia del tubo neural (*neural tube deficit*, NTD).

Contraindicaciones

El ácido fólico nunca debe administrarse para el tratamiento de anemia por deficiencia de cianocobalamina (vitamina B_{12}). La administración de ácido fólico para la deficiencia de cianocobalamina revertirá la producción de células megaloblásticas. Por consiguiente, la anemia se corregirá. Sin embargo, debido a que el ácido fólico no ejerce efecto alguno en la síntesis de mielina, no puede revertir los cambios neurológicos que acompañan a la deficiencia de cianocobalamina, y el daño continuará hasta que sea irreversible. En caso de anemia megaloblástica, los pacientes se someten a pruebas que diagnostican específicamente la causa de la anemia, de modo que pueda iniciarse la terapia apropiada de reemplazo. El ácido fólico no es eficaz en el tratamiento de la **anemia aplásica** o **normocítica**.

Interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacológicas con ácido fólico pueden disminuir la absorción del folato o la producción de FH_4. Los anticonvulsivos como la fenitoína, la primidona, los barbitúricos y los anticonceptivos orales interfieren con la absorción intestinal del ácido fólico mediante mecanismos que aún no se han determinado. Esta disminución en

la absorción del ácido fólico rara vez causa anemia megaloblástica de importancia clínica. Sin embargo, se ha informado aumento de la frecuencia de convulsiones y reducciones en las concentraciones séricas de fenitoína en pacientes que reciben 15 a 20 mg de ácido fólico al día. El uso a largo plazo de aspirina, salicilamida y cafeína se ha relacionado con alteración de la absorción de folato.

Algunos medicamentos, como metotrexato (antineoplásico), trimetoprim y pirimetamina (antipalúdico) bloquean la formación de FH_4, porque inhiben a las enzimas que convierten el ácido fólico en ácido tetrahidrofólico (figura 30:1). El tratamiento para anemias causadas por disminución del uso de ácido fólico (interferencia con la vía metabólica que produce FH_4) consiste en calcio de leucovorina (ácido folínico), un derivado de FH_4. Este compuesto, que también se conoce como factor citrovorum, se obtiene sólo con receta médica y se administra por vía oral o intramuscular. Para el tratamiento de la anemia megaloblástica se requiere hasta 1 mg de leucovorina al día. Este compuesto se *contraindica* en el tratamiento de la anemia perniciosa y de otras anemias relacionadas con la vitamina B_{12} porque el ácido folínico no influye en las vías de mielina dependientes de la vitamina B_{12}. La leucovorina también se usa para prevenir o tratar la toxicidad grave de dosis masivas de metotrexato en el tratamiento clínico de neoplasias resistentes.

ERITROPOYETINA

La eritropoyetina es una proteína que normalmente producen los riñones, y que participa en la homeostasis de los eritrocitos. En respuesta a los cambios en la oxigenación de los tejidos, la eritropoyetina estimula la producción de eritrocitos en la médula ósea, lo cual proporciona más medios para transportar oxígeno a los tejidos, y con ello se mejora la oxigenación. La epoetina alfa (EPO) es una glucoproteína sintética que se produce mediante tecnología de DNA recombinante. Sus 165 aminoácidos simulan la actividad de la eritropoyetina endógena para estimular la producción eritrocitaria y aumentar el hematócrito y la hemoglobina en pacientes anémicos.

Indicaciones clínicas

La eritropoyetina ha sido aprobada para usarse en insuficiencia renal crónica, quimioterapia de cáncer o en pacientes con diálisis en los que el hematócrito y la hemoglobina confirman la existencia de un estado anémico. La anemia relacionada con zidovudina en pacientes con HIV es otra indicación para la eritropoyetina. En tales casos, la anemia constituye una amenaza para la salud del paciente u obliga a transfusiones frecuentes para mantener niveles adecuados de hematócrito y hemoglobina, o ambas cosas. El objetivo de la terapia es reducir la necesidad de transfusiones frecuentes, así como proporcionar oxigenación adecuada a los tejidos.

Administración de dosis

La eritropoyetina se administra por inyección IV o SC, 100 a 300 mg/kg, tres veces a la semana. La dosis varía de acuerdo con la indicación médica para el tratamiento. Después de ocho semanas se puede ajustar, con base en valoración del hematócrito y la hemoglobina. Los valores de hematócrito superiores a 40% indican que es necesario reducir la dosis a los niveles de hemoglobina fisiológica de 36%, lo cual reviste importancia particular en el tratamiento de pacientes con cardiopatía existente (insuficiencia cardiaca congestiva) que no pueden tolerar un aumento del volumen circulatorio. Los pacientes que no responden a la dosis de 300 mg/kg tal vez tampoco respondan a la eritropoyetina.

Consideraciones especiales

Las personas con anemia grave, o anemia por deficiencia de hierro, folato, vitamina B_{12}, o ambos, no son candidatos para recibir tratamiento con eritropoyetina, ya que estas anemias obligan al reemplazo adecuado del factor deficiente hasta que la morfología y el recuento total de eritrocitos regrese a lo normal.

Las fórmulas de eritropoyetina no pueden congelarse ni agitarse vigorosamente porque la acción mecánica descompondrá (desnaturalizará) la glucoproteína. En términos generales, no debe añadirse eritropoyetina a otra solución medicamentosa. Sin embargo, puede agregarse alcohol benzilo a 0.9% para reducir al mínimo el malestar de la inyección, y para que actúe como bacteriostático.

Efectos adversos

La gama de efectos adversos que se relaciona con la eritropoyetina refleja los síntomas de la enfermedad subyacente y no siempre puede atribuirse directamente a la eritropoyetina. Entre los efectos más comunes se encuentran cefalea, artralgia, náuseas, hipertensión (pacientes en diálisis) y diarrea. Un buen número de pacientes que reciben eritropoyetina están en diálisis programada, y tienen hipertensión como parte de su enfermedad crónica. Los exantemas cutáneos, indicativos de hipersensibilidad, son benignos y pasajeros. No se desarrollan anticuerpos a la eritropoyetina, lo cual hace que la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad sea mínima. En algunos pacientes han ocurrido convulsiones, lo cual hace necesario advertir a los enfermos ambulatorios que eviten conducir u operar maquinaria pesada durante el periodo de tratamiento.



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

El acatamiento de la dieta con las recomendaciones para mejorar deficiencias limítrofes no siempre tiene éxito. Por consiguiente, los complementos se transforman en un factor significativo para el tratamiento de anemias, sobre todo las que no sólo se encuentran fuera de los límites de lo normal. Con frecuencia, los pacientes necesitan lineamientos que fomenten el acatamiento de un horario para tomar sus medicamentos y que ofrezca mejoras constantes en su perfil hemático. Las siguientes sugerencias son útiles para alentarlos a seguir su horario de tratamiento.

- ***Las fórmulas de hierro oral pueden irritar el revestimiento del estómago cuando se ingieren sin alimentos. Tomar el complemento con alimentos reduce la incidencia de náuseas e irritación.***
- ***Las fórmulas de liberación sostenida no deben masticarse ni triturarse porque se distribuirá más o todo el medicamento de una sola vez, en mayor proporción que por un periodo extendido. Esto fomentará la irritación GI por aumento de la cantidad de hierro liberado.***
- ***Recordar a los pacientes que no pueden tomar la fórmula en pastillas o cápsulas que beban la fórmula líquida con pajilla, lo cual evitará la pigmentación del hierro.***
- ***Revisar los antecedentes de medicamentos del paciente para confirmar si está tomando antiácidos, tetraciclinas o quinolonas, los cuales se deben administrar por lo menos dos horas antes de los complementos para evitar quelación.***
- ***Advertir a los pacientes que toman complementos de vitamina B_{12} que el tratamiento de la anemia perniciosa es de por vida. La inyección mensual es necesaria para evitar daño irreversible en el nervio.***
- ***Advertir a los pacientes que toman varios complementos que el ácido fólico no puede sustituir a la vitamina B_{12}. Los horarios de medicamentos deben seguirse como se indica.***
- ***Los complementos que se usan en el tratamiento de anemias han sido designados por la Food and Drug Administration (FDA) con categoría C del embarazo. No se ha establecido la seguridad de las fórmulas parenterales en embarazadas mediante pruebas clínicas controladas. No obstante, cuando el beneficio para la madre excede claramente el riesgo para el feto, se administran los complementos. El folato, en particular, recibió la categoría A por su requisito absoluto para el desarrollo normal del sistema nervioso del feto.***

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Relacione la descripción en la columna izquierda con el término adecuado de la columna derecha.

___ **1.** Forma de la estructura de una célula.

___ **2.** Estado en que disminuye la función de transporte de oxígeno de los eritrocitos.

___ **3.** Tableta con cubierta que permite su paso a través del estómago sin disolverse.

___ **4.** Enfermedad con síntomas graves, que si no se trata puede ser fatal.

___ **5.** Proteína de los eritrocitos que transporta oxígeno a todos los tejidos del cuerpo.

___ **6.** Eritrocito grande e inmaduro.

___ **7.** Medicamentos que contienen compuestos de hierro y que se utilizan para aumentar la producción de hemoglobina.

a. anemia
b. cubierta entérica
c. hematínico
d. hemoglobina
e. megaloblasto
f. morfología
g. pernicioso

Relacione la definición en la columna izquierda con el prefijo o sufijo adecuado de la columna derecha.

___ **8.** Prefijo que significa grande.

___ **9.** Prefijo que significa pequeño.

___ **10.** Sufijo que significa células.

___ **11.** Sufijo que significa color.

a. crómico
b. cítico
c. mega
d. micro

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Cómo se producen las anemias? _____

2. Describa los cambios celulares que se presentan en personas anémicas. _____

3. ¿Qué tipos de anemias responden a la farmacoterapia? _____

4. ¿Cuál es la causa más común de la anemia hipocrómica microcítica? _____

5. ¿Cómo puede aliviarse la irritación gástrica que se relaciona con hematínicos orales? _____

6. ¿Cuál es el antídoto para la toxicidad aguda con hierro? _____

7. ¿Cómo se absorbe la cianocobalamina? ¿Cómo se produce la deficiencia? _____

8. Describa la anemia que se relaciona con deficiencia de cianocobalamina. _____

9. ¿Cómo se diagnostica la deficiencia de cianocobalamina?

10. ¿Cuándo es útil la terapia con cianocobalamina?

11. ¿En qué difiere la anemia por deficiencia de ácido fólico de la anemia por deficiencia de cianocobalamina?

12. En el tratamiento de la anemia megaloblástica ¿son intercambiables el ácido fólico y la cianocobalamina? ¿Por qué?

13. ¿Cómo se produce la deficiencia de folato?

14. ¿Cuándo es terapéuticamente útil el calcio de leucovorina?

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Una de sus funciones es recordar a los pacientes la posibilidad de interacciones con otros medicamentos que estén tomando. ¿Por qué se recomienda no tomar complementos de hierro con tetraciclina?

2. A la Sra. Báez, que ha estado en tratamiento para epilepsia desde 1989, se le recetó un complemento de ácido fólico. ¿Por qué se debe preguntar a la paciente si todavía está tomando *Dilantin*? ¿Cómo puede este medicamento afectar el tratamiento de folato?

3. Explique por qué no se debe administrar de rutina vitamina B_{12} a los pacientes que presenten síntomas crónicos de anemia y perfil hematológico de células grandes e inmaduras, congruentes con deficiencia de vitamina B_{12}.

4. A una paciente se le recetó *Procrit*. ¿Cuáles son los efectos adversos que se relacionan con este medicamento?

5. Por lo general, la toxicidad con hierro ocurre en un grupo específico de personas. ¿Cuál grupo es el más susceptible y por qué?

6. ¿Qué sugerencias haría usted para aumentar el acatamiento de los pacientes a sus medicamentos?

Conexión en Internet

El ácido fólico y la cianocobalamina son cofactores tan primordiales que existen varios sitios de Internet para enseñar a todos sobre su importancia, en particular a inicios del desarrollo. Los *Centers for Disease Control*, CDC, la "March of Dimes" y el Consejo Nacional de Ácido Fólico de Estados Unidos han organizado la Campaña Nacional del Ácido Fólico para promover su uso, con objeto de prevenir espina bífida y anencefalia, defectos congénitos graves. El objetivo de la campaña es instruir a todas las mujeres que tienen posibilidades de embarazarse para que consuman diariamente 400 microgramos (400 μg) de ácido fólico sintético con una dieta saludable. Esta información, bajo el título *Why Folic Acid is So Important* ("Por qué el ácido fólico es tan importante") se encuentra en www.cdc.gov/ncbddd/folicacid/default.htm.

La Campaña de Concientización sobre el Ácido Fólico en Carolina del Norte la lleva a cabo el Consejo de Ácido Fólico de Carolina del Norte en www.getfolic.com, y proporciona a los consumidores y profesionales de la salud boletines y actualizaciones para motivar a los pacientes a adoptar conductas más saludables. Se ha demostrado en estudios que una recomendación sencilla de un profesional de la salud es una razón importante para que las mujeres tomen complementos. Los pacientes valoran la opinión de su médico.

Entre los sitios que proporcionan información sobre anemia ferropriva se encuentran www.irondeficiency.org y www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000584.htm. La Biblioteca Nacional de Medicina (nlm.nih.gov) proporciona excelentes descripciones a color de las células de la sangre que son afectadas por deficiencia de hierro. En www.cdc.gov./epo/mmwr/preview/mmwrhtml/00051880.htm se presentan recomendaciones para prevenir y controlar este tipo de deficiencias.

En www.cc.nih.gov/ccc/supplements/vitb12.html se proporciona información sobre la vitamina B_{12}, así como un extenso cuadro de fuentes de esta vitamina en los alimentos.

Lecturas adicionales

Abramson, S. D. 1999. "Common" uncommon anemias. *American Family Physician* 59 (4):851. (access online at www.aafp.org)

Cerrato, P. L. 1991. Your patient's anemic—but the problem isn't iron. *RN* 54:61.

Oral cobalamin for pernicious anemia? 1991. *Nurse's Drug Alert* 15:12.

Wimberley, T. H. 1991. Iron preparations: It's elementary, my dear. *Pediatric Nursing* 17:274.

parte

6

MEDICAMENTOS QUE AFECTAN AL SISTEMA RESPIRATORIO

Capítulo 31

Antialérgicos y antihistamínicos

Acción de la histamina
Agentes antialérgicos
Agentes antihistamínicos

Capítulo 32

Broncodilatadores y el tratamiento del asma

Enfermedades respiratorias
Función del sistema nervioso autónomo
Broncodilatadores
Antiinflamatorios
Antialérgicos
Mucolíticos
Expectorantes

capítulo

31

Antialérgicos y antihistamínicos

Enfoque del capítulo

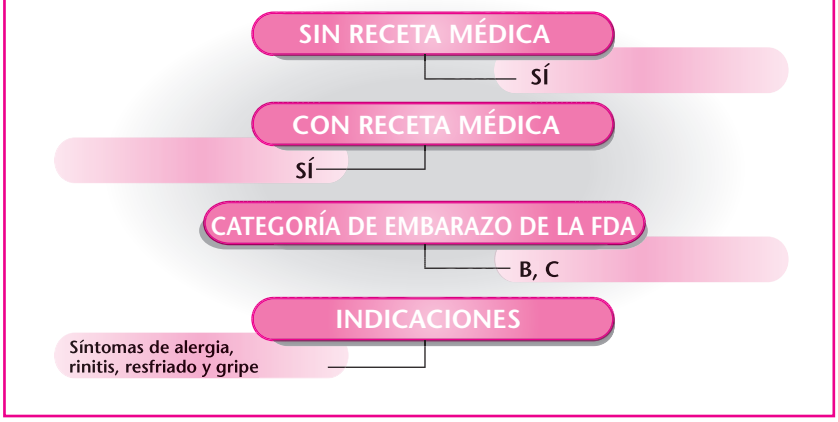
En este capítulo se describen los medicamentos que reducen los síntomas producidos por alergias estacionales. Muchos de estos medicamentos, que por lo general se expenden sin receta médica, influyen directamente en la actividad selectiva de las histaminas, al interactuar con receptores de la histamina (véase el capítulo 33 para una descripción de los receptores de histamina en el conducto gastrointestinal [GI]).

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo, será capaz de:

- explicar las reacciones que produce la histamina liberada, en respuesta a reacciones alérgicas
- describir la diferencia de acción entre un antihistamínico y un medicamento eficaz para el tratamiento profiláctico del asma
- describir dos usos terapéuticos específicos de antihistamínicos resultantes de actuar en el sistema nervioso central, pero sin relación con respuestas alérgicas
- describir los efectos secundarios de los antihistamínicos que son extensiones de su actividad terapéutica
- describir tres ejemplos de antihistamínicos de primera y segunda generaciones y la diferencia característica entre ambos grupos

Clase de medicamentos de un vistazo



antialérgico: medicamento que previene que los mastocitos liberen histamina y otras sustancias vasoactivas.

antígeno: sustancia, por lo general una proteína o carbohidrato, que es capaz de estimular una respuesta inmunitaria.

antihistamínico: medicamento que bloquea la acción de la histamina en el órgano blanco.

asma: inflamación de los bronquiolos que se relaciona con constricción del músculo liso, sibilancia y edema.

dermatitis: estado inflamatorio de la piel que se relaciona con prurito, sensación urente y formaciones vesiculares edematosas.

dermatitis eccematoide: estado en el que se supuran las lesiones de la piel y desarrollan costras escamosas.

eritema: enrojecimiento de la piel, con frecuencia por dilatación capilar.

histamina: sustancia que interactúa con los tejidos para producir la mayor parte de los síntomas de alergia.



profiláctico: proceso o medicamento que previene el inicio de síntomas (o enfermedad) a causa de exposición, antes de que ocurra el proceso reactivo.

sensibilidad: inducir o desarrollar una reacción a sustancias naturales (alergenos), como consecuencia de exposición repetida.

xerostomía: sequedad de la cavidad bucal a causa de inhibición de la acción de humidificación natural de las secreciones de las glándulas salivales o aumento de la secreción de moco salival, más que material seroso.

INTRODUCCIÓN

Los estornudos, la tos, el prurito, las cefaleas y la congestión nasal suelen indicar que las personas están pasando por una reacción alérgica. Hay varias reacciones alérgicas que pueden producir insuficiencia respiratoria y cardiovascular (anafilaxis). Los síntomas de una reacción alérgica indican que las personas se han **sensibilizado** a ciertos antígenos en el medio ambiente. Los **antígenos** son sustancias como polen, moho, polvo y veneno para insectos que estimulan la producción de anticuerpos en la sangre y los tejidos. En algunas personas (sensibilizadas), la exposición reiterada a estos antígenos produce reacciones alérgicas, debido a las interacciones entre antígenos y anticuerpos. Las personas que padecen **asma**, una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, son sumamente sensibles a la estimulación antigénica. Las reacciones alérgicas que ocurren en asmáticos restringen gravemente su capacidad de respirar.

Una vez que el antígeno ha iniciado una reacción alérgica, algunas células en el cuerpo (mastocitos) liberan sustancias activas en la sangre. La sustancia más importante que liberan es la **histamina**, que interactúa con otras células para producir la mayor parte de los síntomas alérgicos. Los medicamentos que bloquean la acción hística de la histamina se conocen como **antihistamínicos**, y alivian el malestar fastidioso que acompaña a gran parte de las reacciones alérgicas.

Por lo contrario, los medicamentos que evitan que los mastocitos liberen histamina reciben el nombre de **antialérgicos**, y éstos también bloquean la acción de otras sustancias activas (serotonina y bradicina). Los antialérgicos son de incalculable valor en la terapia profiláctica del asma, porque ayudan a prevenir futuras reacciones alérgicas.

ACCIÓN DE LA HISTAMINA

La histamina se encuentra en todo el cuerpo en los mastocitos y leucocitos basófilos. Las concentraciones más grandes de mastocitos se localizan en los pulmones, el conducto gastrointestinal (GI) y la piel. Cuando un antígeno entra en contacto con la piel o los pulmones, o ingresa al torrente sanguíneo de personas sensibilizadas, los mastocitos y los basófilos liberan de inmediato histamina en la sangre. La histamina entonces interactúa con los receptores de membrana en ciertos tejidos para producir síntomas de alergia.

Hay dos tipos de receptores que se relacionan con la histamina: los H_1 y los H_2. La histamina interactúa con los receptores H_1, que se localizan en los vasos sanguíneos, el músculo liso bronquiolar y el músculo liso intestinal, para mediar las reacciones alérgicas. La intensidad de los síntomas alérgicos es proporcional a la cantidad de histamina liberada.

Los receptores H_2 se localizan en el estómago, el corazón, los vasos sanguíneos y el tejido uterino. La respuesta más importante mediada por los receptores H_2 es mayor secreción de ácido gástrico, respuesta que no suele relacionarse con alergias. Sin embargo, la acción de estos receptores es de importancia clínica en el tratamiento de las úlceras gastrointestinales (GI) y se describirá en el capítulo 33.

Efectos vasculares

Por lo general, la histamina produce un descenso pasajero de la presión arterial porque dilata los vasos y los capilares sanguíneos pequeños. Con grandes concentraciones de histamina, esta baja puede producir hipotensión y colapso circulatorio. La dilatación de los vasos sanguíneos cerebrales estimula a los receptores de dolor en el cráneo, y esta acción explica la cefalea palpitante que se conoce como cefalalgia histamínica. La dilatación capilar en la piel da por resultado enrojecimiento localizado que recibe el nombre de **eritema**.

La histamina también causa que se fuguen líquidos y proteínas de los capilares. Cuando esto ocurre en las membranas mucosas de la nariz, se presenta congestión nasal. Cuando esta fuga sucede en la piel, se produce edema, ronchas o urticaria. Hay prurito y dolor, porque la histamina irrita las terminaciones nerviosas sensoriales. El eritema y el edema ocasionados por la histamina en la piel reciben el nombre de respuesta de Lewis.

Efectos extravasculares en el músculo liso

La histamina produce contracción del músculo liso del intestino y de los bronquiolos al estimular los receptores H_1. La contracción del músculo liso intestinal da por resultado alteraciones en la actividad muscular. La contracción del músculo liso bronquiolar causa broncoconstricción, que dificulta la respiración.

Los humanos son más sensibles a la constricción bronquiolar que produce la histamina que a las alteraciones en la actividad intestinal. Las personas con enfermedades pulmonares (asma y enfisema) son en particular sensibles a las acciones respiratorias de la histamina.

Efectos cardiacos

La histamina produce diversos efectos en el corazón que se relacionan directamente con la cantidad de histamina presente. Por lo general produce frecuencia cardiaca rápida; sin embargo, a niveles elevados de histamina (choque de histamina), se altera la conducción cardiaca, lo cual puede causar el desarrollo de arritmias y colapso cardiovascular. En el cuadro 31:1 se resumen los principales efectos de la histamina.

Agentes antialérgicos

Las reacciones alérgicas se bloquean en dos formas. Como se muestra en la figura 31:1, es posible evitar que los mastocitos liberen sus contenidos o que los receptores H_1 sean bloqueados para no interactuar con histamina. El cromolín sódico, que es el único medicamento disponible que impide que se libere histamina selectivamente de los mastocitos, no es un broncodilatador, ni relajante de músculo liso ni antagonista de los receptores de histamina. Debido a que el cromolín sódico no tiene efecto en los receptores de histamina, se administra antes de que comience la liberación de esta última.

Los medicamentos como el cromolín sódico, que evitan el inicio de síntomas o enfermedad a causa de la exposición antes de que comience el proceso reactivo, reciben el nombre de **profilácticos**. El cromolín sódico se inhala como polvo fino micronizado. La fórmula de polvo permite que el medicamento llegue a los mastocitos pulmonares antes de que los antígenos induzcan reacciones alérgicas.

NOTA PARA EL PROFESIONAL DE CUIDADOS DE LA SALUD

Si se presenta exantema mientras el paciente toma cromolín sódico, el medicamento debe interrumpirse antes de que ocurra sensibilidad adicional. El cromolín sódico no puede usarse en episodios alérgicos agudos, o de asma, en los que ya se liberó histamina.

CUADRO 31:1 Respuestas fisiológicas consecutivas a la estimulación con histamina

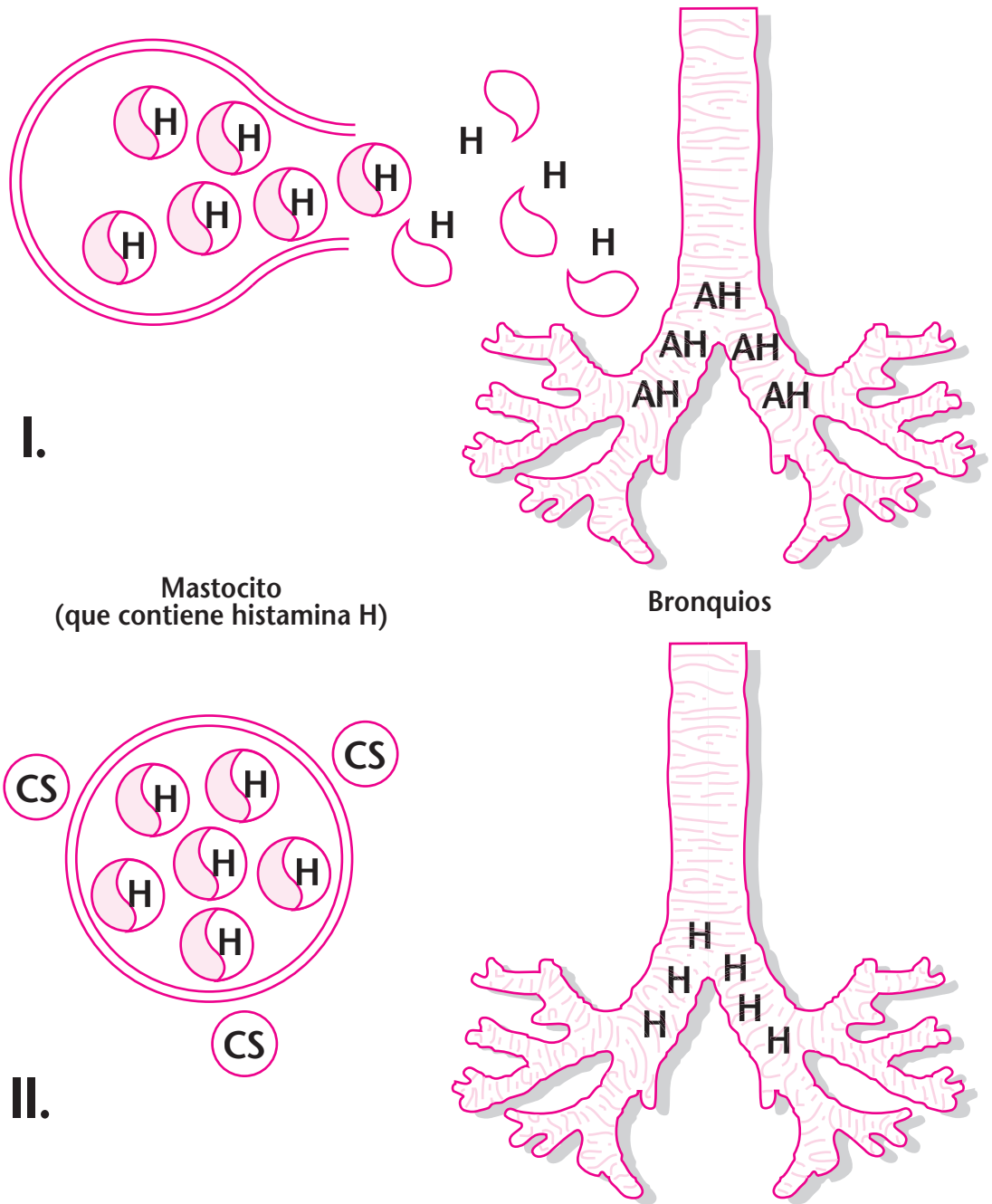
SISTEMA O TEJIDO	EFECTO DE LA HISTAMINA	RECEPTOR	RESPUESTA FISIOLÓGICA
Presión arterial	Reducción	H_1, H_2	Hipotensión
Frecuencia cardiaca	Aumento	H_2	Latidos cardiacos rápidos
Bronquiolos	Constricción	H_1	Dificultad para respirar
Intestino	Contracción	H_1	Estreñimiento/diarrea
Capilares cutáneos	Enrojecimiento, edema, prurito	H_1	Respuesta de Lewis
Secreción de ácido gástrico	Aumento	H_2	Náuseas, acidez

Vías de administración

El cromolín se expende en cápsulas y solución para inhalación, y en cápsulas para administración oral. Las indicaciones de uso y dosis se presentan en el cuadro 31:2. Los dispositivos de *Spinhaler* y *Nasamatic* tienen instrucciones para uso adecuado y son de fácil manejo por pacientes de cualquier edad. La fórmula de la cápsula oral, que contiene una dosis medida, se abre y el polvo se disuelve en un vaso con agua tibia. El vaso lleno de líquido debe consumirse para recibir la dosis adecuada.

El jugo de fruta, leche o alimentos inhiben la disolución y absorción del medicamento, y por consiguiente no deben consumirse sino hasta media hora después de tomar la dosis.

FIGURA 31:1 Sitio de acción de los antihistamínicos y antialérgicos



I. Los antihistamínicos (AH) bloquean específicamente a los receptores de histamina (H_1). II. Los antialérgicos, como el cromolín sódico (CS), previenen la liberación de histamina (H) de los mastocitos.

CUADRO 31:2 Indicaciones para el uso de cromolín sódico

FÓRMULA	INDICACIÓN PROFILÁCTICA	DOSIS
Solución de nebulización	Cápsula de inhalación Aerosol Asma bronquial grave Broncospasmo inducido por el ejercicio	20 mg inhalados, cuatro veces al día a intervalos periódicos; una cápsula de 20 mg o 20 mg de solución nebulizadora, una hora antes del ejercicio
Solución nasal	Rinitis alérgica	Una vaporización en cada fosa nasal, tres a seis veces al día, a intervalos periódicos
Oral	Mastocitosis	200 mg, cuatro veces al día, 30 minutos antes de las comidas y a la hora de dormir

Indicaciones clínicas

Para prevenir broncospasmo, el cromolín se utiliza actualmente como complemento profiláctico en el tratamiento de asma bronquial crónica y de rinitis alérgica. Para que este medicamento sea de utilidad, las pruebas de la función pulmonar deben mostrar que el paciente tiene un componente broncodilatador reversible en la obstrucción de las vías respiratorias. Es importante que se acaten las dosis en intervalos periódicos y repetidos, pues de otro modo el medicamento no logrará una respuesta satisfactoria. El cromolín oral mejora la diarrea, el enrojecimiento, las cefaleas, la urticaria, el dolor abdominal y las náuseas en algunos pacientes con mastocitosis. En esta enfermedad se acumulan mastocitos en los órganos y tejidos en cantidades excesivas. Los pacientes presentan síntomas que se relacionan con liberación excesiva de histamina, como puritis, úlcera péptica y diarrea crónica.

Efectos adversos y contraindicaciones

Los efectos adversos son mínimos e incluyen sibilancia, prurito nasal, sensación urente en la nariz, náuseas, somnolencia y cefalea. En ocasiones ocurre broncospasmo, porque el polvo micronizado irrita las membranas pulmonares. El cromolín se contraindica en pacientes que desarrollan hipersensibilidad al medicamento.

Agentes antihistamínicos

Los antihistamínicos se usan para aliviar las reacciones agudas en las que ya se ha liberado histamina. Todos los antihistamínicos disponibles bloquean de manera específica a la histamina para que no se conecte con sus receptores H_1. Por consiguiente, se evitan las respuestas alérgicas de la histamina mediadas por H_1. Los antihistamínicos suelen administrarse por vía oral (véase cuadro 31:1) porque se absorben bien del conducto intestinal.

Unos cuantos antihistamínicos se expenden para administración parenteral y son rápidamente metabolizados por el hígado, lo cual hace necesaria la administración repetida del medicamento (por lo general dos a cuatro veces al día) para mantener una respuesta terapéutica. Entre los antihistamínicos de primera generación se encuentran clorfeniramina, clemastina, difenhidramina y prometacina, los cuales se caracterizan por tener interacción selectiva con los receptores centrales y periféricos de histamina. Por este motivo, los primeros antihistamínicos producían el mismo rango de respuestas terapéuticas, y sólo variaban en su grado de actividad. Estos medicamentos se pueden usar de manera intercambiable, y con frecuencia causan sedación, junto con alivio de los síntomas de alergia. Además de inhibir las acciones de la histamina, tienen anestésico local y actividad anticolinérgica. Mediante la acción de anestesia local, los antihistamínicos pueden deprimir la actividad nerviosa sensorial, y de este modo aliviar el prurito y el dolor. La difenhidramina continúa considerándose el antihistamínico de elección.

El dimenhidrinato ejerce una acción única en el cerebro, porque alivia el vértigo, el mareo y las náuseas que lo acompañan. La ciproheptadina y la azatadina tienen la capacidad de inhibir las acciones de histamina y serotonina. Por este motivo, estos dos medicamentos pueden ofrecer una gama amplia de alivio en personas muy sensibilizadas.

La segunda generación de antihistamínicos, que incluye a la cetiricina, fexofenadina y loratadina parece ser más selectiva para receptores periféricos H_1. Estos medicamentos no producen sensación ni sequedad, y demuestran la misma actividad antialérgica que medicamentos más antiguos. La propuesta de que los pacientes que eran refractarios a los medicamentos de la primera generación sentirían alivio con los antihistamínicos más recientes, no

CUADRO 31:3 Antihistamínicos de uso frecuente*

MEDICAMENTOS**	DOSIS RECOMENDADAS			
	DOSIS SEDANTE	ADULTO, ORAL	NIÑO, ORAL	ADULTO, PARENTERAL
bronfeniramina	—	12 a 24 mg cada 12 h	0.5 mg/kg, cada 4 a 6 h	2.5 a 10 mg, IM, SC
cetirizina[1]	—	5 o 10 mg, una vez al día		
clorfeniramina	—	2 a 4 mg cada 4 a 6 h	1 a 2 mg, cada 4 a 6 h***	
clemastina	—	1.34 a 2.68 mg, bid	0.67 a 1.34 mg, bid***	—
ciproheptadina	—	4 a 20 mg/día	2 a 4 mg, bid, tid	—
dexclorfeniramina	—	2 mg, cada 4 a 6 h	0.5 a 1 mg, cada 4 a 6 h***	—
desloratidina	—	5 mg/día	5 mg/día	—
dimenhidrinato	—	50 a 100 mg, cada 4 a 6 h	12.5 a 50 mg, cada 6 a 8 h, hasta 150 mg/día***	50 mg IV, IM
difenhidramina	50 mg al acostarse	25 a 50 mg, cada 4 a 6 h	6.25 a 25 mg, tid, qid	10 a 50 mg, IV, IM, hasta un máximo de 400 mg/día
fexofenadina[1]	—	60 mg, bid, o 180 mg una vez al día	30 mg, bid	—
hidroxicina	50 a 100 mg antes de la anestesia	25 mg, tid, qid	50 a 100 mg al día en dosis divididas***	
loratadina	—	10 mg/día	5 mg/día	—
meclicina	—	25 a 100 mg/día	—	—
metdilacina	—	8 mg, bid, qid	4 mg, bid, qid	—
fenindamina	—	25 mg, cada 4 a 6 h	12.5 mg cada 4 a 6 h (no exceder 75 mg en 24 h)	—
prometacina	25 a 50 mg al acostarse	12.5 mg, qid, o 25 mg al acostarse	6.25 a 12.5 mg, tid, o 25 mg al acostarse	25 mg, IM
piriamina (4 mg) feniramina (4 mg) fentoloxamina (4 mg)	—	10 ml, PO, cada 4 h	2.5 a 5 ml, cada 4 h, PO	—
triprolidina		—	0.3 a 1.25 mg, cada 4 a 6 h	—
triprolidina (2.5 mg) seudoefedrina (60 mg)	—	1 dosis cada 4 a 8 horas, PO, hasta cuatro dosis al día	—	—

[1] Antihistamínicos de segunda generación.
* No es una lista exhaustiva de nombres comerciales.
** Todos los medicamentos se usan para alergia aguda (urticaria, rinitis, fiebre del heno, dermatitis por contacto y prurito), salvo el dimenhidrinato, que se utiliza para prevenir náuseas, y la meclizina, que se emplea para prevenir náuseas y vértigo. La difenhidramina también se usa como antiemético.
*** Las dosis de estos medicamentos se han establecido para niños desde los dos a los seis años de edad, y de seis a 12 años. No se ha establecido la experiencia con estos medicamentos en niños de menos de dos años de edad.

ha probado ser una ventaja considerable, ya que los nuevos antihistamínicos no son superiores en actividad respecto de los más antiguos, aunque sí producen menos sedación.

Sólo unos cuantos antihistamínicos han pasado de ser medicamentos que se expenden con receta médica a medicamentos que no la requieren. El más reciente es la loratadina, bajo el nombre comercial de *Clarinex* como producto que requiere receta médica, y de *Alavert* que no la necesita. Se espera que el costo de los medicamentos que se expenden sin receta llegue a ser considerablemente menor que su fórmula equivalente con receta. Esto ha contribuido al interés de cambiar más de estos medicamentos al mercado de fármacos que se adquieren sin receta.

Indicaciones clínicas

Los antihistamínicos se usan con frecuencia en reacciones alérgicas agudas, como urticaria, fiebre del heno, picaduras de insectos, rinitis y **dermatitis**. Debido a su sedación inherente, pueden utilizarse para inducir el sueño con auxiliares que se obtienen sin receta médica (*Nytol*, por ejemplo) o para aliviar el mareo por movimiento (como *Dramamine*). Algunos, como clorpromacina, prometacina y trifluprómacina, son extremadamente eficaces para reducir las náuseas y el vómito, y se usan como medicamentos preoperatorios y posoperatorios complementarios para disminuir al mínimo la irritabilidad por anestésicos y facilitar la recuperación del paciente (véase el capítulo 33). Por su capacidad de secar las secreciones nasales, los antihistamínicos suelen encontrarse en remedios para el resfriado y jarabes para la tos. Muchos de los analgésicos comunes y los medicamentos para la tos y el resfriado que se adquieren sin receta médica contienen un antihistamínico como ingrediente activo. Los ingredientes más usuales son clorfeniramina, bromfeniramina y doxilamina. El componente anticolinérgico de los antagonistas H_1 proporciona alivio de los síntomas que se relacionan con el resfriado común, igual que con reacciones alérgicas como flujo nasal. Por otra parte, la sedación que causa el antihistamínico en un producto de diversos ingredientes contra el resfriado contribuye a la recuperación, al fomentar el reposo en cama. En el cuadro 31:4 se proporcionan ejemplos de productos para el resfriado y alergias, que se expenden sin receta médica.

Reacciones adversas

Por lo general, los antihistamínicos producen efectos secundarios similares, pero difieren en el predominio o la intensidad de un efecto secundario sobre otro. Los efectos secundarios más comunes incluyen somnolencia y sedación. Otro efecto frecuente es sequedad de boca (**xerostomía**). En cualquier dosis, la mayor parte de estos medicamentos surte un efecto anticolinérgico que seca el revestimiento mucoso de la boca y las vías nasales, efecto que es terapéuticamente útil para el tratamiento del resfriado común. Otros resultados adversos son hipotensión, latidos cardiacos acelerados, anorexia, sufrimiento epigástrico y retención de orina. En la

CUADRO 31:4 Fórmulas para resfriado y alergias que se expenden sin receta médica y que contienen antihistamínicos*

ANTIHISTAMÍNICO	FORMA	OTROS INGREDIENTES ACTIVOS
clorfeniramina, 12 mg	Tableta	Seudoefedrina, 30 mg
bromfeniramina, 4 mg	Pastilla	Fenilefrina, 10 mg
doxilamina, 12.5 mg/ml	Líquido	Alcohol, 10%, paracetamol, 1 000 mg; dextrometorfán, 30 mg; seudoefedrina, 60 mg
difenhidramina		Benzocaína, alcanfor, eucalipto, fenol
clorfeniramina/5 ml, 1.0 mg	Líquido	Seudoefedrina, 15 mg; dextrometorfán, 7.5 mg
difenhidramina, 1%	Loción	Alcohol, alcanfor, parabens, óxido de zinc a 2%

* No es una lista exclusiva de productos disponibles.

clase de los antihistamínicos, se ha informado que la difenhidramina, la prometacina y la hidroxicina causan sedación con mayor frecuencia, en tanto que la clorfeniramina y la ciproheptadina se relacionan con poca o ninguna sedación. En circunstancias poco comunes, los pacientes se ponen nerviosos y no pueden dormir (insomnio) cuando toman clorfeniramina. En personas de más de 60 años de edad puede ocurrir estimulación paradójica más que sedación, lo cual puede justificar la reducción de la dosis para eliminar esta experiencia adversa.

Precauciones y contraindicaciones

Debido a su actividad anticolinérgica, en pacientes con enfermedad cardiovascular o hipertensión, o en los que tienen predisposición a aumento de la presión intraocular o a retención urinaria, es necesario usar los antihistamínicos con precaución. Los pacientes con hipersensibilidad conocida a los antihistamínicos o quienes tienen glaucoma de ángulo estrecho, úlcera péptica con estenosis o hipertrofia de la próstata no deben tomar antihistamínicos, los cuales tampoco deben administrarse a recién nacidos ni lactantes prematuros, ya que son más susceptibles a sus efectos adversos. De igual forma, las madres que están amamantando tampoco deben usarlos, porque estos medicamentos se eliminan en la leche materna y pasan al recién nacido. Tampoco deben darse a niños deshidratados, por la posibilidad de distonías (tono anormal del tejido). Los antihistamínicos de fenotiacina, como la prometacina, se contraindican en casos de depresión del sistema nervioso central, o de antecedentes de ictericia inducida por la fenotiacina.

El astemizol y la terfenadina, ambos antihistamínicos de segunda generación, fueron retirados del mercado porque produjeron efectos cardiovasculares y daño hepático grave, que resultaron fatales en algunos pacientes. Estos medicamentos prolongaron el intervalo QT, sobre todo cuando las concentraciones de plasma se elevaron. En el ECG, esta prolongación del intervalo QT refleja un cambio en la conducción cardiaca que posibilita que ocurran arritmias ventriculares de peligro de muerte. El mecanismo es una interacción directa con los canales de iones selectivos (K^+, Na^+, Ca^{++}) en el miocardio, que interrumpe el ritmo cardiaco normal. La prolongación del intervalo QT es un tema candente en la creación de medicamentos, por su potencial de arritmias graves y porque, desde el astemizol y la terfenadina, se ha confirmado que una extensa cantidad de medicamentos producen este efecto.

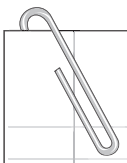
Los antihistamínicos se encuentran como agentes activos en muchos ungüentos, aerosoles y cremas que se aplican en la piel. El uso prolongado e indiscriminado de fórmulas tópicas de antihistamínicos puede ocasionar hipersensibilidad en algunas personas, que va de exantema hasta **dermatitis eccematoide**, en la que las lesiones en la superficie de la piel escurren y adquieren costras escamosas. Los antihistamínicos también pueden producir fiebre por medicamento, que sólo se aminora cuando se interrumpe su uso. Los antihistamínicos no son fármacos inocuos, aunque se encuentren en productos que se expenden sin receta médica (cuadro 31:4). El potencial de efectos adversos aumenta cuando una persona toma diariamente tres a cinco medicamentos *o más*, y las personas de edad avanzada tienden a tomar varios medicamentos. Estos pacientes, que no sólo incluyen a los ancianos, tienen más probabilidad de presentar mareo, sedación excesiva, estimulación paradójica o confusión. Los fármacos que afectan al sistema cardiovascular o al sistema nervioso central (SNC) predisponen a los pacientes a confusión mental. Además, la disponibilidad de antihistamínicos en fórmulas que no requieren receta médica contribuye a la exposición estacional adicional; es decir, resfriados en invierno, y alergias en primavera y otoño. Aun con ampliación adecuada en los anteojos, es difícil leer las letras pequeñas que identifican el contenido de los productos que no requieren receta médica. Los antihistamínicos no se recomiendan durante el embarazo. En estudios en animales se ha demostrado anomalía en la prole con ciertos antihistamínicos. En recién nacidos se han informado convulsiones después de exposición a antihistamínicos en el tercer trimestre. No se ha determinado que su uso sea seguro durante el embarazo.

Interacciones farmacológicas

Por lo general, los antihistamínicos interactúan con muchos medicamentos. Algunos antibióticos, relajantes musculares (curare) y analgésicos narcóticos (morfina) causan la liberación de histamina de los mastocitos. Si los pacientes están tomando estos medicamentos, no es raro que se les dé un antihistamínico para contrarrestar los efectos de la histamina. Los medicamentos que deprimen la actividad del SNC (sedantes, tranquilizantes y alcohol) aumentan la incidencia de somnolencia cuando se toman con antihistamínicos. Este efecto sinergístico es más probable con productos que no requieren receta médica (véase el cuadro 31:4) que contienen un antihistamínico, además de alcohol, como ingrediente activo.

El astemizol tiene interacciones potencialmente graves con diversos medicamentos. Los antibióticos macrolida, eritromicina, claritromicina y troleandomicina, y los antimicóticos ketoconazol, itraconazol y miconazol elevan los niveles en plasma de estos antihistamínicos cuando se toman de manera concurrente. El mecanismo de interacción consiste en inhibir el metabolismo hepático que predispone al paciente a efectos cardiotóxicos con la posibilidad de ser de peligro de muerte. Si

bien estos medicamentos también incrementan la concentración de loratadina de manera significativa, este antihistamínico al parecer no produce efectos adversos de importancia clínica a niveles sanguíneos más elevados. En el cuadro 31:5 se describen las interacciones farmacológicas posibles que pueden presentarse con antihistamínicos. Pese a que algunos de los antihistamínicos de segunda generación tienen interacciones con los alimentos, sólo el astemizol tiene una recomendación precautoria de sólo tomarse sin alimentos, ya que éstos actúan con este fármaco para inhibir la absorción, de modo que no se logre una dosis efectiva.



NOTA PARA EL PROFESIONAL DE CUIDADOS DE LA SALUD

En virtud de que los antihistamínicos pueden deprimir el SNC, es importante advertir a los pacientes no operar vehículos o maquinaria pesada cuando tomen estos medicamentos.

CUADRO 31:5 Interacciones farmacológicas con antihistamínicos

MEDICAMENTO	RESPUESTA
antibióticos: azitromicina, claritromicina, eritromicina, troleandomicina	Aumenta las concentraciones plasmáticas de la loratadina mediante inhibición del metabolismo hepático
anticolinérgicos: atropina	Aumenta el nerviosismo, insomnio y estreñimiento
anticoagulantes: cumarina	Demora la absorción del anticoagulante
antidepresores: imipramina	Aumenta el efecto anticolinérgico, la retención urinaria y la presión intraocular
antimicóticos: fluconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol	Aumenta las concentraciones plasmáticas de la loratadina por inhibición del metabolismo hepático
cimetidina	Aumenta las concentraciones plasmáticas de la loratadina
depresores del SNC: alcohol, barbitúricos, hipnóticos, analgésicos narcóticos, fenotiacinas, tranquilizantes	Aumenta la somnolencia, la sedación y el letargo
corticosteroides: medicamentos orales	Aumenta el riesgo de glaucoma en pacientes susceptibles
inhibidores de la MAO: anfetaminas, tranilcipromina	Intensifica los efectos de secamiento de los antihistamínicos y puede causar hipotensión con fenotiacinas

Abreviatura: MAO, monoaminooxidasa.



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Cuando los antihistamínicos se usan en las dosis recomendadas y en intervalos periódicos y aprobados, proporcionan alivio sintomático para diversos estados agudos y crónicos. Debido a que estos productos se obtienen ampliamente sin receta médica, a menudo los pacientes suponen que estos medicamentos tienen menos potencial de producir efectos adversos. Siempre que se obtenga un antihistamínico, con receta médica o sin ella, la fórmula del producto contendrá el agente activo, sólo que cuando no requiere receta médica será en menor cantidad. Por consiguiente, en el caso de los niños, ancianos y adultos con trabajos agitados, se torna en extremo fácil tomar numerosas dosis que son comparables a los antihistamínicos con prescripción. Siempre que sea posible, vale la pena revisar la siguiente información con los pacientes que toman antihistamínicos o cromolín.

Instrucciones para el paciente

Es necesario revisar las fórmulas especiales con los pacientes para garantizar que el producto proporciona correctamente la cantidad designada de medicamento.

Las fórmulas de liberación sostenida (*sustained release*, SR) no deben masticarse ni triturarse, y las cápsulas tampoco deben abrirse para dividir la dosis. Las píldoras están cubiertas para liberar el medicamento en diversos intervalos que el paciente no determina. Las fórmulas de liberación sostenida deben deglutirse intactas con agua.

Las cápsulas orales de cromolín *están* diseñadas para abrirse, con objeto de disolver el polvo en agua tibia. Debe recordarse a los pacientes que no tomen el medicamento con jugo de fruta, leche o alimento, porque no se absorberá.

Las instrucciones para el uso del Spinhaler y la inhalación nasal se incluyen en el paquete. Los pacientes deben recibir instrucciones que muestren cómo introducir la cápsula, para facilitar el acatamiento de las dosis.

Horario de dosis

La hora de la dosis debe especificarse por escrito, si es necesario, para garantizar la absorción adecuada del medicamento. El cromolín oral debe tomarse 30 minutos antes de los alimentos para evitar cualquier demora en su absorción.

Dosis con alimentos

En algunos pacientes, los antihistamínicos orales pueden causar malestar gástrico. Aunque las personas toman la mayor parte de los antihistamínicos con alimentos para reducir al mínimo la irritación, el astemizol debe tomarse sin alimentos.

Efectos adversos

Es importante indicar a los pacientes que eviten exposición prolongada a la luz solar, porque los antihistamínicos pueden producir fotosensibilidad.

Aun en el caso de los antihistamínicos no sedantes, debe recordarse a los pacientes que eviten el alcohol y los depresores del SNC, que pueden potenciar los efectos adversos, como las fórmulas que no precisan receta médica y que se usan para el alivio de tos, resfriado, gripe y alergias. Cualquier producto que contenga la palabra "elíxir" contiene alcohol en cantidades que pueden interactuar con los efectos antihistamínicos.

Notifique al médico

Los pacientes deben notificar a su médico de inmediato si presentan espasmos musculares involuntarios, sibilancia o edema, los cuales pueden ser signos de reacciones extrapiramidales o hipersensibilidad, respectivamente.

Los pacientes deben notificar al médico de inmediato si hay cambios en sus antecedentes médicos o si desarrollan signos y síntomas de glaucoma, úlcera péptica o retención urinaria.

Uso en el embarazo

Los antihistamínicos han sido designados por la Food and Drug Administration (FDA) con categoría B o C del embarazo. No se recomienda tomarlos durante el embarazo, porque no se ha establecido la seguridad de su uso en humanos. Debe notificarse al médico si la paciente se embaraza durante el tratamiento.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Cuál es la diferencia entre antialérgico y antihistamínico? _____

2. Mencione la diferencia entre eritema y dermatitis. _____

3. Defina *profilaxis*. _____

4. Defina *xerostomía*. _____

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Dónde se localiza la histamina en el cuerpo? ¿Qué estimula su liberación? _____

2. ¿Cuáles son los efectos de la histamina en varios tejidos? _____

3. ¿Cómo produce el cromolín sódico su respuesta antialérgica? ¿Cuándo se usa? _____

4. ¿Cómo previenen los antihistamínicos la acción de la histamina? ¿Qué receptores participan en las reacciones alérgicas? _____

5. ¿Qué otras acciones farmacológicas producen los antihistamínicos? _____

6. ¿Por qué hay antihistamínicos en los productos que se expenden sin receta médica? Mencione dos ejemplos.

7. ¿Cuáles son los efectos adversos que se relacionan con el uso de antihistamínicos? _____

8. ¿Qué medicamentos suelen interactuar con los antihistamínicos? _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. La Sra. Lemus llama a la clínica donde usted trabaja y describe que hace dos días que acudió ahí, el médico le diagnosticó rinitis y le recetó *Nasalcrom* y *Clorotrimetón*. Dice haber usado el *Nasalcrom* en las últimas 48 horas sin sentir alivio de sus síntomas nasales. "Mi nariz gotea como regadera en esta época de tanto polen. No compré el *Clorotrimetón* porque trabajo y no puedo tolerar la somnolencia." ¿Qué se le debe decir a la paciente?

2. Seis meses más tarde, en la temporada de resfriados, la Sra. Lemus llama a la clínica para adquirir *Nasalcrom*. Dice tener un resfriado terrible, con flujo nasal, y que este medicamento le funcionó tan bien cuando lo usó en la temporada de fiebre del heno, que lo quiere usar nuevamente en esta ocasión. ¿Qué debe hacer usted?

3. A un paciente se le recetó *Gastrocrom*. ¿Qué debe incluirse en las instrucciones para la administración correcta del medicamento?

4. ¿Cuáles son las contraindicaciones para los antihistamínicos anticolinérgicos?

5. ¿Pueden utilizarse antihistamínicos sin peligro durante el embarazo? ¿Por qué sí o por qué no?



Conexión en Internet

La Academia Estadounidense de Médicos Familiares tiene un sitio en Internet en familydoctor.org (no es necesario incluir "www") para que los niños, adolescentes y sus padres obtengan información sobre temas relacionados con la salud. En la página principal, seleccione *Healthy Topics* ("Temas saludables") para tener acceso a más de 200 temas sobre salud y medicamentos, o ingrese una palabra o frase específica en el cuadro de búsqueda.

Los antihistamínicos de segunda generación son el tratamiento de elección para la rinitis estacional ligera, sin obstrucción nasal. La Organización Mundial de Alergias proporciona información sobre resultados a nivel mundial con antihistamínicos en www.worldallergy.org/professional/allergyupdate/rhinitis/rhinitisglobal.shtml.

Entre los mejores sitios para obtener información sobre rinitis, alergia y los medicamentos específicos que se utilizan para el tratamiento de la rinitis alérgica, se encuentran www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation Los temas incluyen *Itching for Some Allergy Relief?* (¿Picazón para aliviar algunas alergias?)

Lecturas adicionales

Cross, S. 1997. Rhinitis management. *Practical Nurse* 13 (5):262.

Mathewson, H. S. 1996. Drug capsule: Antihistamines and asthma. *Respiratory Care* 41 (3):212.

capítulo

32

Broncodilatadores y el tratamiento del asma

Enfoque del capítulo

En este capítulo se describen las enfermedades comunes que afectan al sistema respiratorio, y la farmacología de los medicamentos que se utilizan para tratarlas. También se explica el papel del sistema nervioso autónomo en el asma y cómo los diferentes broncodilatadores interactúan con este sistema. Asimismo, se describe cómo los corticosteroides, mucolíticos y otros medicamentos se usan para afectar el funcionamiento respiratorio.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar este capítulo, será capaz de:

- describir la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma
- mencionar cuatro componentes respiratorios afectados por el asma
- mencionar tres mediadores químicos que intervienen en el asma
- describir el mecanismo de acción y los principales efectos farmacológicos de los tres tipos de broncodilatadores
- explicar el papel que desempeñan los corticosteroides, el cromolín y los mucolíticos en el tratamiento respiratorio

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

asma: enfermedad respiratoria que se caracteriza por broncoconstricción, falta de aliento y sibilancia.

broncodilatador: medicamento que relaja el músculo liso bronquial y dilata las vías respiratorias inferiores.

bronquitis crónica: alteración respiratoria ocasionada por irritación crónica, que aumenta la secreción de moco y produce degeneración del revestimiento respiratorio.

COPD: siglas inglesas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la cual suele ser ocasionada por enfisema y bronquitis crónica.

enfisema: proceso de enfermedad que destruye las paredes de los sacos alveolares.

mediador químico: sustancia que forman los mastocitos, algunas células sanguíneas y otras células del cuerpo, y que se libera durante reacciones inflamatorias y alérgicas.

mucolítico: medicamento que causa licuefacción de las secreciones bronquiales.



prostaglandinas: serie de mediadores químicos que liberan la mayor parte de las células del cuerpo y que con frecuencia intervienen en procesos patológicos.

SRS-A: sustancia de reacción lenta de la anafilaxis; derivado de la prostaglandina que es un potente broncoconstrictor y mediador del asma.

INTRODUCCIÓN

El sistema respiratorio desempeña un papel vital en el intercambio de los gases respiratorios: el oxígeno (O_2) y el bióxido de carbono (CO_2). En términos funcionales, consta de una serie de tubos anatómicos (tráquea, bronquios, bronquiolos y conductos alveolares) que conducen aire desde los sacos de aire (alveolos) de los pulmones y hacia ellos. Cada alveolo está rodeado de una red de capilares. Tanto los alveolos como los capilares consisten en una sola capa celular que permite la difusión rápida de O_2 en la sangre, e igualmente rápida difusión del CO_2 fuera de la sangre.

Las vías respiratorias están conformadas por músculo liso y cartílago (anillos C). El músculo liso controla el tamaño de la luz de las vías respiratorias. El sistema nervioso autónomo regula la contracción del músculo liso. La estimulación del sistema nervioso simpático, principalmente por liberación de epinefrina de la glándula suprarrenal y la estimulación subsecuente de receptores beta-2, produce contracción (broncoconstricción). Los broncodilatadores son fármacos que relajan el músculo liso bronquial y dilatan las vías respiratorias.

ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Cualquier proceso o estado de enfermedad que interfiera con el intercambio respiratorio causa alteraciones graves en los niveles de gases en la sangre (O_2 plasmático y CO_2 plasmático). Las causas más comunes de dificultades respiratorias son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y el asma.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD)

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*, **COPD**) es un trastorno respiratorio común causado por enfisema y bronquitis crónica, trastornos ambos que producen cambios irreversibles en el sistema respiratorio. La **bronquitis crónica** es resultado de irritación crónica del conducto respiratorio. El humo de cigarrillo y otros contaminantes ambientales incrementan y engruesan las secreciones respiratorias de moco, y estas secreciones interfieren con el intercambio de gases, lo cual ocasiona cambios fibróticos eventuales en el revestimiento respiratorio. La tos crónica, el aumento de susceptibilidad a infecciones y la restricción de actividades físicas son característicos de esta enfermedad. La farmacoterapia puede proporcionar cierto grado de alivio, pero no puede revertir la fibrosis y otros cambios físicos en el revestimiento respiratorio.

Enfisema

El **enfisema** es un proceso de enfermedad en que se destruyen las paredes alveolares. Por consiguiente, los espacios de aire al interior de los pulmones se agrandan. Las personas con enfisema tienen dificultades para expulsar aire de los pulmones. El intercambio respiratorio se reduce y el resultado es falta de aliento, con daño pulmonar irreversible, que obliga a los pacientes a restringir sus actividades diarias. El tratamiento consiste en ejercicios respiratorios para incrementar la eficiencia de la respiración, terapia con oxígeno y medicamentos. Los broncodilatadores y mucolíticos se usan para dilatar los bronquios y fomentar la expectoración de las secreciones bronquiales.

Asma

El **asma** es una enfermedad respiratoria que se caracteriza por falta de aliento y sibilancias, los cuales son efectos resultantes de constricción bronquiolar. Hay muchos factores que producen asma en personas susceptibles, como irritantes respiratorios (polvo y sustancias químicas nocivas), ejercicio (sobre todo en clima frío), infecciones del conducto respiratorio, aspirina y medicamentos relacionados, y alergia a proteínas extrañas (polen y caspa de animales).

En el asma alérgica, las personas desarrollan anticuerpos a la proteína extraña (antígeno).

Después de la exposición al antígeno, ocurre una reacción en las vías respiratorias entre antígeno y anticuerpo que precipita un ataque de asma. El resultado inmediato es falta de aliento, sibilancias y una sensación aterradora de sofocación. El alivio en los ataques de asma requiere del uso de medicamentos que relajan el músculo liso respiratorio (broncodilatadores) y medicamentos que producen efectos antiinflamatorios en las vías respiratorias.

El asma tiene varios componentes, además de la broncoconstricción y sibilancias características. Por lo general hay edema de las mucosas y mayor producción de moco bronquial. La actividad ciliar del conducto respiratorio se deprime, y esta disminución interfiere con la capacidad de despejar el moco y otros residuos de las vías respiratorias inferiores. Lo más importante es que el asma también es un estado inflamatorio de las vías respiratorias.

Mediadores químicos

Durante una reacción inflamatoria se forman y liberan **mediadores químicos** del tejido lesionado, mastocitos y leucocitos en las vías respiratorias. Estos mediadores son los que generan la mayor parte de los síntomas y las complicaciones del asma. Entre estos mediadores químicos se encuentran la histamina, el factor quimiotáctico eosinofílico de la anafilaxis (*eosinophilic chemotactic factor of anaphylaxis*, ECF-A) y varios derivados de prostaglandina (leucotrienos y la sustancia de reacción lenta de la anafilaxis [*slow-reacting substance of anaphylaxis*, SRS-A]). En avances recientes en biología molecular se han identificado mediadores adicionales que se conocen como citocinas. El factor de necrosis tumoral y varios otros mediadores de la citocina, que se identifican como interleucinas, se encuentran en investigación intensa. El gran número de mediadores químicos que intervienen en el asma presenta una situación compleja para comprender la enfermedad y su tratamiento.

Histamina

Siempre que hay una lesión o agresión al tejido corporal, rápidamente se libera histamina de los mastocitos. En el capítulo 31 se presentó la farmacología de la histamina. En las vías respiratorias, la histamina causa broncoconstricción, aumento de permeabilidad vascular que contribuye al edema de la mucosa, e infiltración de leucocitos, sobre todo de eosinófilos. Por lo general, los antihistamínicos tienen poca utilidad en el tratamiento del asma, y por este motivo no se considera el mediador más importante en el tratamiento de la enfermedad.

Factor quimiotáctico eosinofílico de la anafilaxis (ECF-A)

Los mastocitos también liberan factor quimiotáctico eosinofílico de la anafilaxis (ECF-A), el cual actúa para atraer eosinófilos al sitio de lesión o irritación celular. Los eosinófilos forman parte de la reacción inflamatoria y alérgica general que suele ocurrir en el revestimiento del conducto respiratorio en el asma. Esta reacción empeora y prolonga el proceso asmático. Para suprimir el proceso inflamatorio cuando esto ocurre, se administran corticosteroides antiinflamatorios.

Prostaglandinas

Las **prostaglandinas** son una serie de mediadores químicos que producen casi todas las células del cuerpo. Cuando éstas se irritan o lesionan, se forman rápidamente varias prostaglandinas que las membranas celulares liberan. Las prostaglandinas producen diversos efectos biológicos, incluidas consecuencias en el músculo liso, en la secreción del moco y en el proceso inflamatorio. En el asma, uno de los mediadores de prostaglandinas más importantes es la sustancia de reacción lenta de anafilaxis (*slow-reacting substance of anaphylaxis*, **SRS-A**).

Los leucotrienos (LT) son un tipo de prostaglandina que se forma en el asma. Durante la anafilaxis (reacción alérgica grave) y el asma, los mastocitos producen y liberan varios leucotrienos diferentes. Los más importantes son LTB, LTC, LTD y LTE. Tres de ellos (C, D y E) se combinan químicamente para formar la SRS-A, la cual es un broncoconstrictor extremadamente potente, con acción de larga duración, mucho mayor que la duración de la histamina. La SRS-A, además, estimula el edema de la mucosa, la secreción de moco y la infiltración leucocitaria. Se considera que esta sustancia es un mediador de importancia extrema en el asma. Los fabricantes de medicamentos realizan una búsqueda intensa de fármacos que bloqueen la producción de leucotrienos, para evitar la formación de la SRS-A. Se han aprobado medicamentos nuevos que interfieren con la acción de los leucotrienos.

Función del sistema nervioso autónomo

Normalmente, el tono del músculo liso de los bronquiolos y la secreción de moco reciben la influencia de la división simpática y la parasimpática del sistema nervioso autónomo. La estimulación simpática producida por la epinefrina (receptor beta-2) causa broncodilatación. La activación parasimpática, a través del nervio vago, origina broncoconstricción y mayor secreción de moco. Los irritantes nocivos del conducto respiratorio estimulan el reflejo vagal que genera activación parasimpática. Con frecuencia se ha sugerido y demostrado que en los asmáticos hay predominio, o hiperactividad, de la división parasimpática, lo cual puede ser importante

y contribuir a la mayor sensibilidad e hiperreactividad de la vía respiratoria asmática.

El enfoque general para el tratamiento del asma consiste en administrar medicamentos que aumenten la actividad simpática o reduzcan la parasimpática (anticolinérgicos). Se ha demostrado en investigaciones, que en ciertas células la activación simpática estimula la formación de un nucleótido intracelular que se conoce como monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico. La activación parasimpática estimula la formación de otro nucleótido, el monofostato de guanosina (*guanosine monophosphate*, GMP) cíclico.

Se cree que el AMP cíclico es el que media los efectos de la estimulación simpática para producir broncodilatación. Asimismo, durante el asma, la formación y liberación de mediadores (histamina, SRS-A y ECF-A) por parte de los mastocitos se inhibe por aumento de los niveles de AMP cíclico. Es posible que el GMP cíclico sea el que medie los efectos de la estimulación parasimpática para producir broncoconstricción, secreción de moco y mayor liberación de mediadores a partir de los mastocitos.

En suma, el enfoque actual para el tratamiento del asma toma en consideración que durante esta enfermedad aumenta la actividad parasimpática, lo cual incrementa los niveles intracelulares del GMP cíclico. Los niveles elevados de este último liberan mediadores de mastocitos que causan broncoconstricción, y aumentan la secreción de moco, edema de la mucosa e infiltración leucocitaria. El tratamiento del asma tiene por objeto aumentar los niveles intracelulares del AMP cíclico con simpaticomiméticos y otros medicamentos. Conforme estos niveles se incrementan en el músculo liso bronquial y en los mastocitos, el músculo liso se relaja (broncodilatación) y se inhibe la liberación de mediadores de mastocitos que causan inflamación. Estos efectos proporcionan alivio del ataque asmático y ayudan a prevenir complicaciones ulteriores. Los principales fármacos que se usan para tratar el asma son broncodilatadores, corticosteroides e inhibidores de leucotrienos.

Broncodilatadores

En el tratamiento del asma se usan varias clases de medicamentos. Los **broncodilatadores** comprenden a los beta-adrenérgicos (simpaticomiméticos), a la teofilina y a los anticolinérgicos.

Beta-adrenérgicos

La estimulación simpática del músculo liso bronquial causa broncodilatación, efecto que es mediado por los receptores beta-2-adrenérgicos. En consecuencia, los medicamentos que estimulan a los receptores beta-2 producen broncodilatación.

La epinefrina (que normalmente se libera de la glándula suprarrenal) y el isoproterenol son dos potentes estimuladores de los receptores beta. Como se mencionó en el capítulo 6, estos medicamentos estimulan tanto a los receptores beta-1 (corazón) como a los beta-2 (músculo liso). Por consiguiente, la frecuencia cardiaca aumenta y ocurren otros efectos simpáticos, además de la broncodilatación. El uso excesivo de estos medicamentos puede causar taquicardia y arritmias cardiacas. Ambos medicamentos se expenden como aerosoles que no requieren receta médica.

Se expenden adrenérgicos que estimulan selectivamente a los receptores beta-2 en dosis terapéuticas, y se prefieren a medicamentos más antiguos, como la epinefrina. Los nuevos medicamentos se ingieren por vía oral, en tanto que los otros sólo se administran con inyección subcutánea o aerosol. Asimismo, la duración de acción de los medicamentos nuevos es mucho más larga, y de este modo ofrecen mayor protección con menos administración del fármaco. Sin embargo, en ataques asmáticos agudos se sigue prefiriendo la epinefrina, y en estos casos se administra por inyección subcutánea. Los beta-adrenérgicos que se emplean para el tratamiento del asma se presentan en el cuadro 32:1.

Los pacientes que por lo general tienen ataques asmáticos infrecuentes llevan consigo una fórmula en aerosol e inhalan el medicamento cuando tienen dificultades para respirar. En cambio, quienes aquejan episodios más frecuentes usan el aerosol o toman una de las fórmulas orales periódicamente.

Teofilina

Los compuestos de xantina, como cafeína, teofilina y teobromina, se encuentran naturalmente en el té, el cacao y el café. Sin embargo, la teofilina es la única xantina que se utiliza en el tratamiento del asma, pues inhibe a la enzima intracelular fosfodiesterasa, que normalmente inactiva al AMP cíclico. Al inhibir esta enzima, los niveles de AMP cíclico aumentan en el músculo liso bronquiolar y en los mastocitos. Según se describió, el AMP cíclico produce broncodilatación e inhibe la liberación de mediadores de los mastocitos. En consecuencia, los adrenérgicos y la teofilina incrementan los niveles de AMP, que son importantes para el control y tratamiento del asma.

La teofilina se administra por vía oral, rectal o intravenosa. Respecto de su absorción y metabolismo, hay variaciones considerablemente patentes. Por consiguiente, la dosis debe ajustarse con cuidado. Las concentraciones en plasma de la teofilina se determinan de manera periódica para asegurar que sus niveles se encuentran en límites terapéuticos (10 a 20 μg/ml).

CUADRO 32:1 Broncodilatadores simpaticomiméticos (beta-adrenérgicos)

MEDICAMENTO	DOSIS, ADULTOS	EFECTO PICO/DURACIÓN DE ACCIÓN (MIN)
Adrenérgicos:		
inyección de epinefrina, USP	0.2 a 0.5 mg (1:1 000), SC o IM, según se requiera	5–60
nebulización de epinefrina	1 o 2 inhalaciones orales cada 3 a 4 h	5–60
isoproterenol	2 a 3 inhalaciones orales cada 3 a 4 h	10–60
Medicamentos beta-2 selectivos:		
albuterol	2 a 4 mg, PO tid, qid	120–480
	2 inhalaciones orales cada 4 a 6 h	30–300
bitolterol	Nebulización cada 6 h	360–480
isoetarina	Nebulización cada 4 h	15–120
metaproterenol	2 a 3 inhalaciones orales cada 6 h	30–360
pirbuterol	2 inhalaciones orales cada 4 a 6 h	360–480
terbutalina	2.5 a 5 mg, PO tid	120–480
	0.25 a 0.5 mg, SC	15–240
salmeterol	2 inhalaciones orales cada 12 h	60–720

Se expenden varias fórmulas de teofilina, incluidas tabletas de liberación extendida. La aminofilina es una fórmula hidrosoluble preparada con teofilina que se usa para administración IV, por lo general durante ataques asmáticos agudos. La teofilina puede administrarse en combinación con simpaticomiméticos en situaciones en que con un medicamento no se controla el asma.

Los efectos secundarios más comunes por la administración oral de teofilina son náuseas y vómito. Debido a que este medicamento produce vasodilatación, algunos pacientes presentan enrojecimiento, cefalea e hipotensión. Es necesario tener precaución en casos de enfermedad cardiovascular existente, ya que la teofilina puede causar estimulación cardiaca excesiva. Asimismo, estimula al sistema nervioso central (SNC) y causa inquietud, insomnio, temblores y convulsiones, sobre todo cuando los niveles plasmáticos son superiores a límite terapéutico.

Anticolinérgicos

Los anticolinérgicos (similares a la atropina) no son de uso difundido para el tratamiento del asma. Aunque sí producen cierto grado de broncodilatación, tienden a resecar las membranas mucosas. Sin embargo, en pacientes en los que no pueden utilizarse broncodilatadores o éstos no son efectivos, la administración de anticolinérgicos en aerosol produce broncodilatación y algo de alivio. Al bloquear las acciones de la acetilcolina (que aumenta los niveles intracelulares del GMP cíclico), los anticolinérgicos reducen estos niveles.

Bromuro de ipratropio

El ipratropio se deriva de la atropina y es el anticolinérgico de mayor uso para el asma. Se administra por inhalación oral, y aunque es de inicio lento, su duración de acción es larga (6 h). Como su absorción a la circulación generalizada es deficiente,

CUADRO 32:2 Broncodilatadores simpaticomiméticos (beta-adrenérgicos)

MEDICAMENTO	DOSIS ORDINARIA
beclometasona	1 a 2 inhalaciones (42 a 84 μg/inhalación), bid o qid
budesonida	1 a 3 inhalaciones (200 a 400 μg/inhalación), bid
flunisolida	2 inhalaciones (250 μg/inhalación), bid
fluticasona	1 a 3 inhalaciones (44 a 220 μg/inhalación), bid
triamcinolona	2 inhalaciones (100 μg/inhalación), tid o qid

causa pocos efectos adversos. La resequedad excesiva de la boca y las vías respiratorias superiores, el efecto adverso más común, puede provocar malestar. En el capítulo 7 se presentó la farmacología de los anticolinérgicos.

ANTIINFLAMATORIOS

En el asma se usan dos clases de fármacos para reducir y controlar la reacción inflamatoria que ocurre: los corticosteroides y los inhibidores de leucotrienos. Cuando la inflamación se controla, las acciones del broncodilatador son más efectivas y permiten reducir la dosis. Las dosis menores disminuyen la incidencia y gravedad de los efectos secundarios graves.

Corticosteroides

En el capítulo 36 se describirá la farmacología general de los glucocorticoides que se usan para el tratamiento de estados antiinflamatorios y alérgicos, como el asma, entre otros fines. El efecto más importante de los esteroides en el tratamiento de esta enfermedad es inhibir la respuesta inflamatoria que ocurre en las vías respiratorias. Los esteroides se utilizan en estados asmáticos agudos, cuando los broncodilatadores no proporcionan alivio o mantienen el control. Además, se administran para controlar la inflamación bronquiolar, que es un componente importante del asma. El uso de corticoides permite también la reducción de la dosis de los broncodilatadores.

Durante ataques asmáticos agudos, y para lograr rápidamente niveles efectivos del medicamento, se administran esteroides por vía parenteral u oral. La prednisona se usa ampliamente en estas situaciones. Los esteroides tienen el potencial de producir gran número de efectos adversos, algunos de los cuales pueden ser graves. Por este motivo, los esteroides deben tomarse con precaución e interrumpirse lo más pronto posible del plan terapéutico.

Por lo común, los esteroides se administran mediante inhalación oral para control crónico del asma. La ventaja de la inhalación es que las dosis más bajas del esteroide se administran a la vía respiratoria. El uso de esta vía reduce en gran medida la absorción sistémica y los efectos adversos que se relacionan con el uso de esteroides. En el cuadro 32:2 se presenta una lista de corticosteroides que se expenden comercialmente.

Efectos adversos

Los efectos adversos que se relacionan con el uso de esteroides incluyen retención de líquidos, desgaste muscular, alteraciones metabólicas y mayor susceptibilidad a infección. Estos efectos no suelen observarse con la terapia con aerosol. Sin embargo, los esteroides aumentan la incidencia de infecciones orales (por lo general infecciones micóticas) y causan ronquera y otras alteraciones de las cuerdas vocales. La incidencia de estos efectos adversos se reduce al enjuagarse la boca con agua después de la inhalación para reducir al mínimo la cantidad de esteroides que permanece en la cavidad bucal.

Inhibidores de leucotrienos

El enfoque principal en la investigación del asma ha sido descubrir medicamentos que interfieren con la formación de derivados de prostaglandinas, que se conocen como leucotrienos. Estas sustancias causan broncoconstricción, producción de moco e inflamación. Además se combinan varios leucotrienos para formar la SRS-A. En fechas recientes se aprobaron dos medicamentos nuevos que interfieren con la formación de leucotrienos.

Zafirlukast y montelukast son antagonistas de los receptores de los leucotrienos que bloquean al receptor al que se unen estos últimos. Los medicamentos se administran por vía oral, 20 mg, dos veces al día, y 10 mg, una vez al día, respectivamente, para la profilaxis y el tratamiento crónico del asma. Las reacciones adversas más comunes son cefalea, infección, náuseas y diarrea.

El zileutón bloquea la formación de leucotrienos, ya que inhibe la enzima 5-lipooxigenasa que se requiere en la síntesis de leucotrienos. El zileutón de 600 mg se administra por vía oral, cuatro veces al día.

Antialérgicos

Cromolín sódico

En los estados alérgicos interactúan antígenos (proteínas extrañas) y anticuerpos (producidos por el cuerpo). Esta interacción causa que se liberen histamina y otros mediadores químicos de los mastocitos, lo cual precipita entonces un ataque asmático. El cromolín sódico es un medicamento que interfiere con la reacción entre antígeno y anticuerpo para liberar mediadores de los mastocitos, y se toma profilácticamente (antes de la reacción alérgica) todos los días. También es útil en ciertos tipos de asma no alérgicos.

El cromolín se inhala tres a cuatro veces al día. Se expende como aerosol nasal para rinitis alérgica, como inhalador bucal (inhalación de cromolín sódico, USP) o en un dispositivo especial que administra el medicamento a modo de un fino polvo micronizado. Este polvo puede irritar las vías respiratorias y causar broncospasmo. El cromolín no es un broncodilatador y no se usa para el tratamiento del asma aguda. El efecto terapéutico para prevenir ataques asmáticos toma varias semanas.

Los efectos adversos más frecuentes son picazón nasal, irritación nasal, cefalea y mal sabor de boca. Han ocurrido también reacciones alérgicas, con exantema, urticaria, tos y angioedema.

El nedocromil es similar al cromolín en su mecanismo y efecto farmacológico. Se toma por inhalación oral, por lo general dos inhalaciones, cuatro veces al día.

Mucolíticos

Los **mucolíticos** son agentes químicos que licuan al moco bronquial. En varias enfermedades, como el asma, la bronquitis y las infecciones respiratorias, aumenta la producción de moco, éste se engruesa y contiene glucoproteínas, residuos celulares y exudado inflamatorio. Durante las infecciones respiratorias, el moco se vuele purulento. Estos cambios dificultan su eliminación en las vías respiratorias mediante la acción ciliar. El movimiento ascendente del moco por los cilios se conoce como sistema escalador mucociliar. Cuando el aumento en la producción de moco y su engrosamiento contribuyen a la obstrucción de las vías respiratorias, e interfieren con la respiración normal, se administran mucolíticos por aerosol para adelgazar o licuar las secreciones. De esta forma se eliminan el moco y las demás secreciones respiratorias, bien al toser o con un dispositivo de aspiración. La acetilcisteína es un mucolítico de uso extendido. También es importante que el paciente se encuentre adecuadamente hidratado, ya que el agua misma ayuda a licuar y movilizar las secreciones.

La acetilcisteína contiene un grupo químico (sulfhidrilo) que degrada las glucoproteínas en las secreciones bronquiales. Esta actividad reduce la viscosidad (resistencia al flujo) de las secreciones bronquiales y facilita su movilización y eliminación. La acetilcisteína es irritante y puede causar broncospasmo. Por este motivo se añade un broncodilatador a la mezcla de inhalación. Por lo general, su administración es mediante nebulización, tres o cuatro veces al día, seguida de drenaje postural, y cuando es necesario de aspiración traqueal.

Expectorantes

La sequedad de las vías respiratorias causa irritación y estimula los reflejos de la tos, y el resultado es una tos seca, no productiva. Los expectorantes son medicamentos que estimulan la producción de secreciones respiratorias, y que disminuyen la irritación y la tos ocasionada por la sequedad excesiva de las vías respiratorias. Por consiguiente, su principal uso es aumentar la producción de secreciones, lo cual suprime indirectamente la tos. Entre los expectorantes se encuentran sales (de cloruro de amonio y citrato de potasio), jarabe de ipecacuana y guaifenesina. Los expectorantes se añaden a muchos jarabes para la tos y medicamentos para el resfriado. Después de la administración oral, producen su efecto irritando primero el revestimiento del estómago. Esta irritación gástrica estimula los reflejos gástricos que incrementan las secreciones gástricas y de las vías respiratorias. Debido a la irritación gástrica, los expectorantes causan náuseas y vómito. Hay controversia en torno al uso de expectorantes, porque la eficacia de estos medicamentos nunca se ha demostrado realmente.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Relacione la descripción en la columna izquierda con el término adecuado de la columna derecha.

___ **1.** Sustancia de reacción lenta de la anafilaxis.

___ **2.** Enfermedad en que los pacientes tienen problemas para expulsar aire de los pulmones; destruye las paredes de los sacos alveolares.

___ **3.** Se caracteriza por falta de aliento y sibilancias.

___ **4.** Medicamento que relaja el músculo liso bronquial y dilata las vías respiratorias inferiores.

___ **5.** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

___ **6.** Enfermedad respiratoria ocasionada por irritación crónica, que incrementa la secreción de moco y degenera el revestimiento respiratorio.

___ **7.** Medicamento que licua las secreciones bronquiales.

a. asma
b. broncodilatador
c. bronquitis crónica
d. COPD
e. enfisema
f. mucolítico
g. SRS-A

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Cuáles son algunos de los factores que pueden precipitar un ataque de asma? _____

2. Mencione cuatro cambios fisiológicos que se suscitan en las vías respiratorias durante un ataque de asma.

3. ¿Cuáles son los mediadores químicos que se liberan de los mastocitos? ¿Qué efectos producen? _____

4. Explique la relación del AMP cíclico y del GMP cíclico con el sistema nervioso autónomo. _____

5. ¿Qué efectos aumentan el nivel del AMP cíclico o disminuyen el nivel del GMP cíclico en el tracto respiratorio durante el asma? _____

6. Compare los efectos farmacológicos de la epinefrina y el albuterol. ¿Cuál es la indicación principal para cada uno? _____

7. Explique el mecanismo de acción de la teofilina. _____

8. Mencione cuáles son las indicaciones para el uso de corticosteroides. ¿Qué ventajas tiene usar la beclometasona por inhalación? _____

9. Explique el mecanismo de acción del cromolín. ¿Cómo se administra? _____

10. ¿Cómo licua el moco la acetilcisteína? _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Mientras se encuentra hospitalizada para recibir tratamiento por COPD, a la Sra. Vázquez se le receta *Ventolín* más *Atrovent aerosol de inhalación*. Al entrar en su habitación para la evaluación de la tarde, usted nota que tiene más sibilancias en ese momento que tres días anteriores, cuando ingresó. Debe usar ambos inhaladores dentro de media hora. ¿Cuál inhalador debe administrarse primero para proporcionarle el alivio más rápido?

2. El Sr. Valdés llama al consultorio médico, con queja de garganta seca, voz rasposa y algunas zonas blancas e irregulares en la garganta. Solicita que se le recete un antibiótico. Al consultar el expediente de este paciente, observa que hace una semana recibió recetas nuevas para *Azmacort* y teofilina para el asma recién diagnosticada. ¿Qué preguntas adicionales debe hacerle al paciente? ¿Requiere antibiótico? De no ser así, ¿por qué? _____

3. Después de que le picó una abeja, un niño de corta edad presentó urticaria y respiraba con dificultad. ¿Qué medicamento se indica para el tratamiento inmediato de esta alteración? ¿Cómo debe administrarse?

4. La Sra. Pereda es una mujer de edad avanzada que durante muchos años ha tomado teofilina para el asma. Recientemente se quejó de tener problemas para dormir y menciona que sus manos tiemblan y que siente su corazón latir con fuerza. ¿Qué cree que le esté sucediendo a la paciente? ¿Cuál sería el camino lógico a seguir? _____

5. El acatamiento por parte de los pacientes es un factor importante en el tratamiento y el control del asma. De los medicamentos selectivos beta-2 que se presentan en el cuadro 32:1, y suponiendo que cada medicamento tendrá la misma eficacia, ¿cuál considera usted que se preste a mejor acatamiento por parte de los pacientes? ¿Cuál fue el elemento principal para que usted eligiera ese medicamento?

6. ¿Por qué es importante aconsejar al paciente que usa inhaladores de corticosteroides que se enjuague la boca después de la inhalación? _____

7. ¿Cuál es la dosis usual para el inhalador Tilade? _____

Conexión en Internet



Entre a la página de **MedicineNet** (http://www.medicinenet.com). Bajo *Diseases and Treatment* ("Enfermedades y tratamiento"), haga clic en la letra "A" y busque los subencabezados *Asthma* ("Asma") y *Allergic Rhinitis* ("Rinitis alérgica") para encontrar antecedentes adicionales e información farmacológica sobre estas dos enfermedades respiratorias comunes.

Lecturas adicionales

Blanchard, A. R. 2002. Treatment of COPD exacerbations: Pharmacologic options and modification of risk factors. *Postgraduate Medicine* 111 (6):65.

Korenblat, P. E. 2000. The role of cysteinyl leukotriene receptor antagonists in asthma therapy. *Hospital Physician* 36 (12):50.

Toygen, D., and Brenner, P. 2001. Metered dose inhalers. *American Journal Nursing* 101 (10):26.

parte

7

Farmacología del conducto gastrointestinal

Capítulo 33

Tratamiento de los trastornos gastrointestinales: reflujo gastroesofágico (GERD), úlceras y vómito

Digestión y producción de úlceras
Tratamiento de las úlceras
Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD)
Antisecretores
Antiácidos
Sucralfato
Tratamiento de la emesis

Capítulo 34

Medicamentos que afectan la movilidad intestinal

Funcionamiento intestinal
Antidiarreicos
Laxantes y catárticos

capítulo

33

Tratamiento de los trastornos gastrointestinales: reflujo gastroesofágico (GERD), úlceras y vómito

Enfoque del capítulo

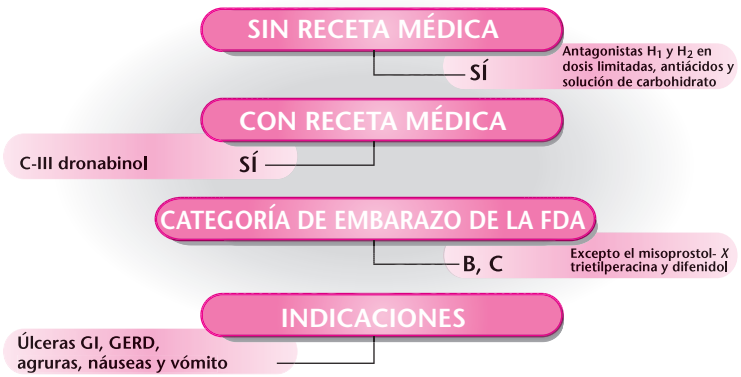
En este capítulo se describen los medicamentos que limitan el desarrollo de úlceras, previenen su reincidencia, o ambos casos, al eliminar las bacterias específicas que se relacionan con el desarrollo de úlceras, y que afectan la acción del ácido o la producción de ácido en el estómago. También se describen los medicamentos que inhiben el vómito.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo, será capaz de:

- explicar qué estimula la producción de ácido y pepsina en el conducto gastrointestinal
- encontrar ejemplos de las tres clases de medicamentos que inhiben la secreción de ácido
- describir las diferencias entre el antihistamínico antiulceroso, el antiácido y el inhibidor de la bomba de protones
- explicar el uso adecuado de los antihistamínicos (H_2)
- explicar la razón para usar los medicamentos en la enfermedad de reflujo gastroesofágico
- explicar la acción de los medicamentos que inhiben el vómito
- describir tres efectos secundarios que por lo regular se relacionan con los antiulcerosos
- describir tres interacciones farmacológicas que se relacionan con antisecretores antiulcerosos

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

abortivo: sustancia que induce el aborto.

antiácido: fármaco que neutraliza al ácido clorhídrico (HCl) secretado por el estómago.

antisecretor: sustancia que inhibe la secreción de enzimas, hormonas o ácido digestivos.

célula parietal (oxíntica): célula que produce ácido clorhídrico (HCl) en la mucosa gástrica.

GERD: siglas inglesas de enfermedad de reflujo gastroesofágico.

hiperacidez: nivel anormalmente elevado de acidez (por ejemplo, pH inferior a 1). Por lo general, en el medio gástrico este término denota una cantidad anormalmente elevada de secreción ácida, más que una disminución anormal de pH (véase *hiperclorhidria*).

hipercalcemia: concentración elevada de iones de calcio en la sangre circulante.



hiperclorhidria: exceso de ácido clorhídrico en el estómago.

hipermotilidad: aumento del tono muscular o estimulación de contracciones musculares que ocasionan que se eliminen las sustancias más rápidamente a través del conducto gastrointestinal.

hipofosfatemia: concentraciones anormalmente bajas de fosfatos circulantes en la sangre.

metabolismo microsómico hepático: conjunto específico de enzimas en el hígado (P_{450}) que metaboliza algunos medicamentos y que puede incrementarse (estimularse) por acción de algunos fármacos o reducirse (inhibirse) por otros, lo cual altera los niveles terapéuticos sanguíneos del medicamento.

perforación: abertura en un órgano hueco, como rotura en la pared intestinal.

proteolítico: actividad que origina la descomposición o destrucción de proteínas.

rebote de ácido: efecto en que el estómago secreta un gran volumen de ácido en respuesta a la reducción de ácido en el ambiente ocasionada por neutralización antiácida.

sistémico: que ocurre en la circulación general, y da por resultado distribución a la mayor parte de los órganos.

úlcera: llaga abierta en las membranas mucosas o en los revestimientos de mucosa del cuerpo.

ulcerogénico: capaz de producir daño a los tejidos, que va desde irritación o lesiones menores a falta de integridad del revestimiento de la mucosa (úlcera).

INTRODUCCIÓN

Los órganos del conducto gastrointestinal (GI) superior se ocupan principalmente de la digestión y absorción de sustancias nutritivas. El estómago y el intestino delgado (sobre todo el duodeno) secretan varias enzimas que ayudan en la digestión de los alimentos. La secreción de estos jugos digestivos por lo general es estimulada por alimentos, o por aumento de la movilidad de los músculos GI. Hay células especializadas en el estómago que producen ácido clorhídrico (HCl) y enzimas **proteolíticas** (por ejemplo, la pepsina), que descomponen las partículas de alimentos a una forma factible de absorción.

DIGESTIÓN Y PRODUCCIÓN DE ÚLCERAS

Proceso de digestión

La secreción de ácido gástrico se estimula cuando el alimento entra al estómago. Sin embargo, incluso ver, oler o pensar en comida estimula la secreción de ácido y pepsina a través del nervio vago (parasimpático y colinérgico), como se ilustra en la figura 33:1. Cuando el alimento entra al estómago, se secretan ácidos adicionales por la actividad de la hormona gastrina. El volumen de alimento también distiende el músculo gástrico y estimula al nervio vago a que produzca aún más secreción ácida. La secreción de HCl hace que el contenido del estómago sea extremadamente ácido (pH de 1.0), el cual es necesario para activar las enzimas digestivas, como la pepsina.

NOTA PARA EL PROFESIONAL DE CUIDADOS DE LA SALUD

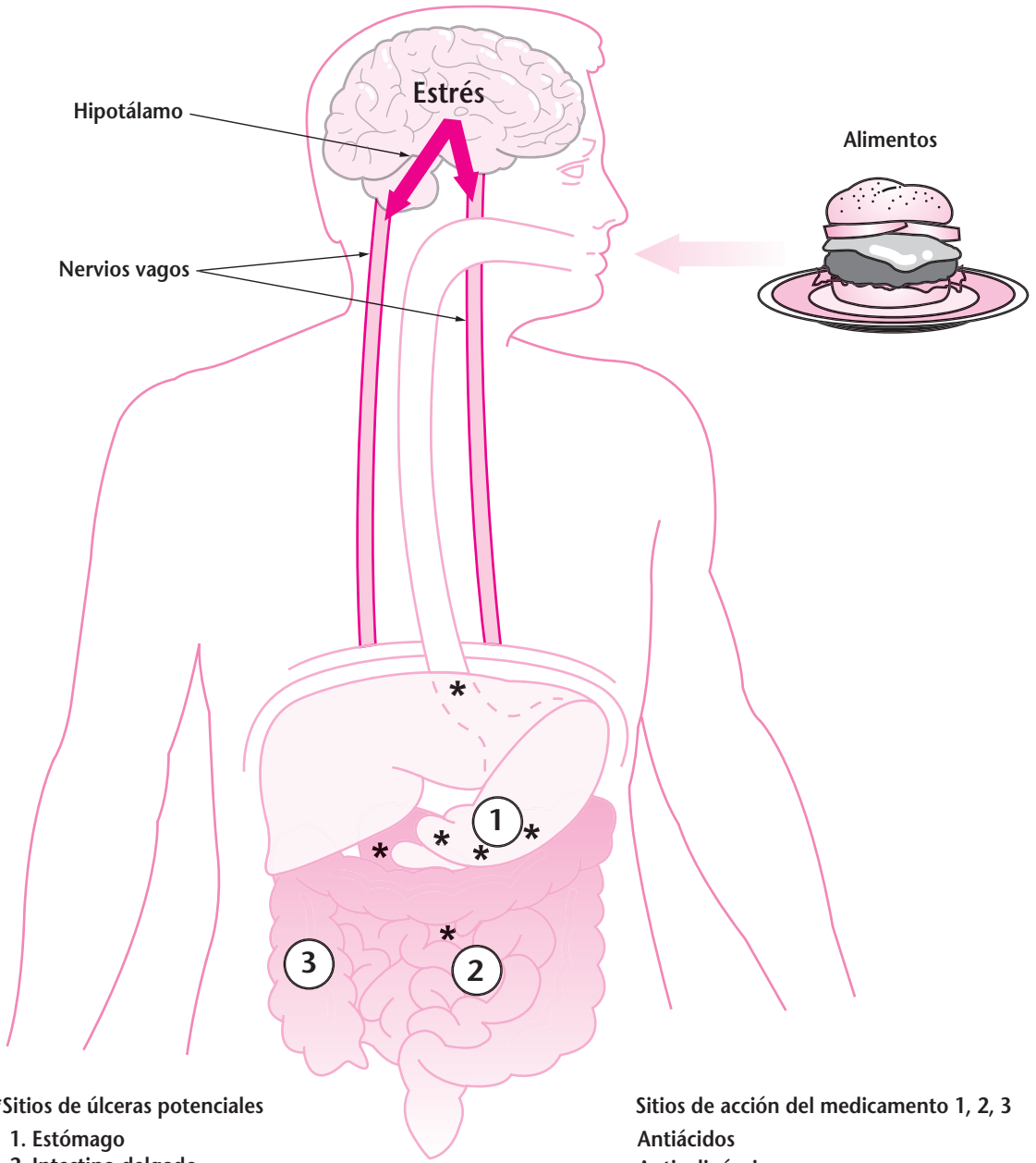
Se ha demostrado que el tabaquismo se relaciona muy de cerca con la reincidencia de úlceras y que revierte la eficacia de los antiulcerosos.

Con el tiempo, la masa digerida pasa del estómago al intestino delgado (duodeno), donde ocurre la fase final de la digestión y comienza la absorción. Cuando la digestión está casi completa, el duodeno secreta una enzima inhibidora que interrumpe la secreción de ácido gástrico, con lo cual se evita el exceso de secreción de HCl y pepsina, que podría dañar al tejido GI. El ácido gástrico se produce y secreta, aun entre comidas, en respuesta a estímulos adecuados. La secreción de ácido entre comidas, durante la tarde y durante el sueño reduce el crecimiento bacteriano en el estómago, lo cual disminuye al mínimo el riesgo de infección. En circunstancias normales, las células del conducto GI están protegidas de la acción destructiva del ácido y la pepsina. El revestimiento de mucosa de estos órganos se lubrica continuamente con secreciones de moco que previenen la autodigestión (autodestrucción). Este mecanismo de protección es fundamental durante las horas de la tarde, cuando se secreta ácido en el estómago vacío. Cualquier cosa que interfiera con la función protectora de la barrera de células de la mucosa puede contribuir a la producción de úlceras.

Producción de úlceras

Las **úlceras** son llagas abiertas en las membranas mucosas o revestimiento de mucosa del cuerpo. Las úlceras gastrointestinales suelen presentarse en estómago y duodeno, donde hay mayor actividad del ácido y de la pepsina (figura 33:1). Estos sitios de daño

FIGURA 33:1 Órganos gastrointestinales que participan en la digestión. Sitios de acción antiulcerosa



*Sitios de úlceras potenciales

1. Estómago
2. Intestino delgado
3. Intestino grueso

Sitios de acción del medicamento 1, 2, 3	
Antiácidos	1
Anticolinérgicos	1, 2
Antihistamínicos (antagonistas H_2)	1, 2
Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol)	1, 2
Prostaglandinas (misoprostil)	1, 2
Sucralfato	1, 2

Receptores que influyen en la secreción de ácido

Colinérgicos
Gastrinas
Histaminas H_2
Prostaglandinas

local se conocen como úlceras pépticas (destrucción digestiva).

No existe una causa simple para las úlceras. Algunas personas secretan cantidades excesivas de ácido gástrico (**hiperacidez** o **hiperclorhidria**), aun cuando no haya comida en el estómago. Otras quizá no produzcan suficiente moco protector o enzimas inhibidoras para interrumpir la secreción de ácido. Asimismo, hay muchos factores que hacen a las personas susceptibles a la producción de úlceras, como la tensión emocional, el alcohol, el tabaquismo y el aumento de actividad colinérgica (del vago), que estimulan la secreción de ácido. Los fármacos, como los analgésicos no narcóticos y los esteroides, son **ulcerogénicos** porque inhiben la secreción de moco e interfieren con la producción normal del revestimiento de moco. Además hay pruebas de que algunas personas son genéticamente susceptibles a la formación de úlceras. En el desarrollo de úlceras pépticas, por lo general interviene una combinación de factores ulcerogénicos. Ya sean gástricas o duodenales, estas úlceras se relacionan con daño a la mucosa inducido por ácido.

No obstante la causa, las úlceras GI pueden acompañarse de dolor periódico, náuseas, pérdida de apetito y vómito. El dolor se describe de manera característica como un retortijón sordo y urente, que con frecuencia se asemeja a la acidez o indigestión ácida. El dolor duodenal suele aliviarse con alimentos, aunque no siempre sea así, en tanto que el dolor gástrico es producido por los alimentos. En ambos casos, el dolor puede ser lo suficientemente intenso como para despertar al paciente dormido. La erosión crónica de la mucosa origina un agujero sangrante (**perforación**) en la pared GI, lo cual se sospecha cuando aparece sangre en las heces o el vómito. El peligro inmediato es que la perforación GI produce hemorragia, hipotensión y choque.

Tratamiento de las úlceras

El tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales tiene por objeto eliminar la causa de la irritación y el dolor, y permitir que las llagas de la mucosa cicatricen. El tratamiento recomendado de las úlceras activas es corto, de cuatro a ocho semanas. Con frecuencia se continúa el tratamiento (de mantenimiento) para reducir al mínimo el riesgo de reincidencia. Por consiguiente, inhibir la secreción de ácido gástrico y de pepsina forma parte importante del tratamiento para las úlceras, y consta de evitar situaciones que aumenten o contribuyan a la secreción de ácido, como tensión emocional, indigestión de alcohol, alimentos condimentados, dietas altas en proteínas y medicamentos ulcerogénicos. Además de cambios en la dieta, hay varios tipos de medicamentos de utilidad terapéutica que influyen en la actividad de secreción por diferentes mecanismos. En la actualidad, para el tratamiento de úlceras se usan antagonistas H_2 (antihistamínicos), prostaglandinas, inhibidores de la bomba de protones, anticolinérgicos y antiácidos, en combinación con una dieta adecuada. Estos medicamentos no siempre son curativos, y en algunos casos las úlceras recurrentes precisan de reparación quirúrgica para evitar daño, dolor y hemorragia ulteriores.

En investigaciones clínicas recientes se ha confirmado la presencia de la bacteria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en 100% de los pacientes con gastritis activa crónica, y en 90% de los pacientes con úlceras duodenales. Los Centers for Disease Control han informado que nueve de cada diez casos de úlceras GI son producidos por *H. pylori*, microorganismo que promueve la reincidencia de úlceras en pacientes que han recibido tratamiento convencional antiúlceras. Una vez que se erradica el microorganismo, las posibilidades de reinfección son mínimas y se reduce de manera notable la recurrencia de úlceras. El tratamiento de estos pacientes requiere terapia de combinación extensa. Es necesario administrar antibióticos para erradicar la bacteria, y no se aconseja monoterapia antibiótica, por la posibilidad de resistencia bacteriana. En uno de los regímenes estándar se recomiendan por lo menos dos antibióticos en combinación con sales de bismuto. Se considera que el bismuto hace lisis en la pared celular bacteriana y evita la adhesión ulterior de la bacteria a la mucosa gástrica, lo cual proporciona mayores oportunidades para erradicar la infección bacteriana con antibióticos. Amoxicilina, tetraciclina, metronidazol y claritromicina son los medicamentos de elección porque *H. pylori* es sensible a ellos. Se practican diversos regímenes: la "terapia dual" se refiere a la administración simultánea de dos antibióticos, la "terapia triple" incluye dos antibióticos más bismuto, y la "terapia cuádruple" es la combinación triple más un inhibidor de la bomba de protones. En el cuadro 33:1 se presenta la amplia variedad de medicamentos que se usan en el tratamiento y control de las úlceras.

Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD)

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (*gastroesophageal reflux disease*, **GERD**) es un trastorno que se caracteriza por sensación urente detrás del esternón (dolor retrosternal), mejor conocido como acidez. A menudo, los pacientes describen el síntoma como irritación o sensación urente, o ambas, en el tórax o la garganta. Pese a que es un padecimiento común en personas de otro modo sanas, en el caso de

CUADRO 33:1 Antisecretores y dosis diarias para adultos que se utilizan en el tratamiento clínico de úlceras

MEDICAMENTO	ÚLCERA DUODENAL: ACTIVIDAD A CORTO PLAZO	ÚLCERA DUODENAL: MANTENIMIENTO	ÚLCERA GÁSTRICA	GERD	ESTADOS DE HIPERSECRECIÓN PATOLÓGICA
Antagonistas de los receptores de histamina H_2:					
cimetidina	800 mg al acostarse o 400 mg bid o 300 mg qid	400 mg al acostarse	800 mg al acostarse o 300 mg qid	800 mg bid, o 400 mg qid	300 mg qid, sin exceder de 2 400 mg/día
cimetidina OTC	Agruras	200 mg qid, bid durante no más de dos semanas			
famotidina	40 mg al acostarse o 20 mg bid	20 mg al acostarse	40 mg al acostarse	20 o 40 mg bid o 1 hora antes de comer (hasta dos tabletas, bid)	20 mg c/6 h
famotidina OTC	—	Agruras	10 mg (1 tableta), bid 1 h antes de la comida que cause síntomas (no exceder más de dos tabletas al día)		
nizatidina	300 mg al acostarse o 150 mg bid	150 mg al acostarse	—	150 mg bid	—
nizatidina OTC	—	—	—	75 a 150 mg	
ranitidina	300 mg al acostarse o 150 mg bid	150 mg al acostarse	150 mg bid	150 mg bid	150 mg bid
ranitidina OTC	—	—	—	75 a 150 mg	
Prostaglandinas:					
misoprostol	200 μg para pacientes que no responden a los antagonistas H_2		100 a 200 μg, qid, con alimentos para prevenir úlceras gástricas inducidas por NSAID	—	—

(continúa)

GERD este síntoma forma parte de una enfermedad crónica. La acidez ocurre después de las comidas, empeora cuando el paciente se recuesta e implica regurgitación de jugos digestivos hacia el esófago. En casos graves, el paciente puede tener signos de hemorragia crónica, esofagitis ulcerosa y estenosis, y bandas de tejido fibroso resultantes de lesión crónica al esófago.

Las barreras normales para la regurgitación del ácido conllevan contracción del esfínter gastroesofágico, dilución del ácido mediante la saliva deglutida, peristalsis para alejar el material digerido de esófago y estómago, y en última instancia, resistencia al revestimiento de la mucosa.

En la GERD, el esfínter del esófago interior (*lower esophagus*, LES) se relaja de manera inadecuada, de tal forma que el ácido gástrico regresa (refluye) al esófago. Cuando ocurre sin sincronía con la peristalsis, el ácido que entra en contacto con el tejido del esófago permanece ahí más tiempo. Se

CUADRO 33:1 Antisecretores y dosis diarias para adultos que se utilizan en el tratamiento clínico de úlceras *(continuación)*

MEDICAMENTO	ÚLCERA DUODENAL: ACTIVIDAD A CORTO PLAZO	ÚLCERA DUODENAL: MANTENIMIENTO	ÚLCERA GÁSTRICA	GERD	ESTADOS DE HIPERSECRECIÓN PATOLÓGICA
Inhibidores de la bomba de protones:					
omeprazol	20 mg diarios*	—	20 mg diarios	20 mg diarios	60 mg una vez al día hasta 120 mg tid
lansoprazol	15 mg qid	15 mg qid	—	30 mg diarios	60 mg/día, hasta 120 mg
esomeprazol	—	—	—	20 o 40 mg diarios	—
pantoprazol	—	—	—	40 mg diarios	—
rabeprazol	20 mg diarios	—	—	20 mg diarios	60 a 120 mg diarios
Tratamiento en combinación con *H. pylori***					
subsalicilato de bismuto (525 mg) más metronidazol (250 mg) más tetraciclina (500 mg)	1 dosis (4 tabletas) qid				
ranitidina citrato de bismuto	400 mg (1 tableta) bid	—	—	—	—
omeprazol	40 mg una vez al día	—	—	—	
claritromicina	500 mg tid				
Terapia triple					
omeprazol o	20 mg bid	—	—	—	
esomeprazol	40 mg diarios	—	—	—	
claritromicina		500 mg bid	—	—	—
amoxicilina		1 000 mg bid	—	—	—
lansoprazol	30 mg qid***	—	—	—	—
claritromicina	500 mg bid***	—	—	—	—
amoxacilina	1 g bid***	—	—	—	—
Estimulantes GI (procinéticos)					
metoclopramida	—	—	—	10 a 15 mg hasta qid, 30 min antes de cada comida	—

* 4 a 8 semanas.
** No es una lista exhaustiva de regímenes contra *H. pylori*.
*** Hasta por 14 días.

sabe que algunos alimentos relajan este esfínter (reducen la presión esofágica inferior), al anticipar la digestión (véase el cuadro 33:2). En caso de GERD, las barreras normales no pueden responder correctamente a los elementos que precipitan daños. Cualquier complicación adicional que impida el flujo del contenido digestivo, como hernia de hiato o la relajación del esfínter inducida por medicamento, predisponen al paciente a contacto con ácido e irritación prolongada, e incluso hasta la erosión. Una vez que la mucosa se erosiona, los iones de hidrógeno tienen un camino directo para lesionar a las células.

La dieta y los ajustes en el estilo de vida desempeñan un papel importante en la terapia de mantenimiento, la cual tiene acatamiento deficiente en la rutina de días ocupados y llenos de tensión. Hasta hace poco tiempo, todavía los pacientes con GERD sólo recibían alivio temporal de la acidez con antiácidos. Con la disponibilidad de diversos antisecretores y estimulantes gástricos se controla mucho mejor en la actualidad. Para el tratamiento de GERD ligera a moderada, la relajación del esfínter se aminora con el uso de estimulantes gástricos, que también se conocen como procinéticos. Sin embargo, el principal objetivo terapéutico es suprimir la producción normal de ácido para limitar el contacto del esófago con el ácido gástrico. Los antagonistas H_2 han proporcionado alivio notable a muchos de los pacientes con GERD ligera a moderada. En caso de daño ulcerativo, sobre todo cuando la GERD es grave, los inhibidores de la bomba de protones se consideran el tratamiento de primera línea. En la GERD grave, en particular para evitar tratamiento farmacológico de por vida, el paciente puede someterse a cirugía para extirpar el tejido dañado y demorar la erosión adicional. En el cuadro 33:3 se presenta el mecanismo de acción de los medicamentos que se utilizan en el tratamiento de la GERD.

CUADRO 33:2 Ejemplos de medicamentos y alimentos que disminuyen la presión del esfínter esofágico

ALIMENTO	MEDICAMENTOS
Chocolate	Bloqueadores del canal de calcio y alcohol
Grasa	Cigarrillos, morfina
Cebolla	Dopamina
Café	Diazepam
Menta	Barbitúricos
Menta verde	Prostaglandinas
	Hormonas digestivas

ANTISECRETORES

En la cicatrización de úlceras mediada por medicamentos intervienen dos mecanismos principales: reducción de la acidez gástrica y estimulación de las defensas de la barrera mucosa. Los antihistamínicos, las prostaglandinas, los inhibidores de la bomba de protones y los anticolinérgicos reducen el volumen y la concentración de ácido gástrico. Por otra parte, los **antiácidos** neutralizan el ácido ya presente. El sucralfato no es antiácido ni antisecretor, pero actúa para aumentar la defensa de la mucosa a través de una actividad local en el sitio de la úlcera. Entre los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales, los antihistamínicos (antagonistas de los receptores H_2) constituyen un cambio revolucionario terapéutico, sobre todo en pacientes que no pueden o no desean tolerar los desagradables efectos secundarios que se relacionan con el uso de anticolinérgicos y antiácidos.

Antagonistas de los receptores H_2 (antihistamínicos)

La histamina autacoide es un potente estimulador de las secreciones gástricas en humanos. La histamina se encuentra en los mastocitos, que se localizan a través de la mucosa gastrointestinal (GI). Los receptores de histamina se encuentran en la mucosa gástrica, que actúa de mediador de la secreción de ácido gástrico y pepsina. Estos receptores se designan receptores H_2 para diferenciarlos de los receptores H_1 que participan en la hipersensibilidad y reacciones alérgicas (véase el capítulo 31). Las **células parietales** u **oxínticas** se localizan en el estómago y son las que producen ácidos. Se ha sugerido, con base en pruebas, que los receptores que intervienen en la mediación de la secreción gástrica se localizan en las células parietales. Estos receptores incluyen a los receptores colinérgicos e histamínicos, que facilitan la secreción de ácido, y sensibilizan a las células a la estimulación de gastrina. La estimulación de estos receptores incrementa el volumen y la fuerza de la secreción de ácido (reduce el pH). Si los receptores colinérgicos o los receptores H_2 son bloqueados, la secreción de ácido disminuye y se inhibe la secreción inducida por la gastrina.

Cimetidina, famotidina, nizatidina y ranitidina son antagonistas de los receptores H_2 que inhiben en forma competitiva la interacción de la histamina con receptores H_2. El bloqueo de estos receptores reduce de manera considerable la secreción de ácido y la producción de pepsina del tejido blanco. Estos fármacos no son anticolinérgicos ni antiespasmódicos. Su actividad antiulcerosa se dirige a los receptores de histamina (H_2), y actúan en el órgano final para inhibir la secreción de ácido (**antisecretor**). Por consiguiente, en presencia de otros estímulos que producen ácido (secretores), la secreción de ácido gástrico se suprime. La farmacología de los antagonistas de los receptores H_2 es similar. Estos medicamentos difieren en su potencia, características farmacodinámicas (biodisponibilidad o unión a proteínas) y capacidad de influir en el **metabolismo microsómico hepático** de otros fármacos. En el cuadro 33:1 se presentan los antagonistas de los receptores H_2 disponibles.

Vía de administración

Todos los antagonistas de los receptores H_2, salvo la nizatidina, se administran por vía oral o parenteral. Después de la administración oral, estos medicamentos se absorben en la sangre. La absorción pico ocurre al cabo de 90 minutos para la cimetidina, y de 2 a 3 h para famotidina, nizatidina y ranitidina. La absorción global no parece verse afectada en forma adversa por la presencia de alimento en el conducto GI. Por consiguiente, estos medicamentos pueden tomarse con las comidas. Se ha informado que la absorción de la cimetidina se demora con el uso concomitante de antiácidos, pero la información no es tan clara para famotidina, nizatidina y ranitidina. Los antiácidos deben tomarse 1 h después de la administración de cimetidina y ranitidina para evitar la interacción que disminuiría su absorción. No se relacionan precauciones especiales con el uso oral de otros antagonistas de los receptores H_2 y antiácidos. La vía de eliminación principal son los riñones, aunque hay cierto grado de metabolismo hepático.

Efectos adversos

Los antagonistas de los receptores H_2 se toleran muy bien en terapia de mantenimiento a corto plazo o crónica, con dosis diarias elevadas. Los efectos adversos pueden incluir cefalea o estreñimiento. La cimetidina se ha relacionado con efectos reversibles del sistema nervioso central (SNC), confusión mental y desorientación, por lo general en pacientes gravemente enfermos. La enfermedad hepática o renal puede contribuir a aumentar los

CUADRO 33:3 Medicamentos que se usan en el tratamiento de la GERD: mecanismo de acción

MEDICAMENTO	MECANISMO DE ACCIÓN
antiácidos	Aumento de pH de la citoprotección local del líquido refluido
Estimulantes GI/procinéticos:	
betanecol	Aumento de la presión esofágica inferior mediante una vía colinérgica
	Inducción de la peristalsis intestinal
metoclopramida	Aumento de la presión esofágica inferior, aumento de la peristalsis gástrica y esofágica, aumento del vaciamiento gástrico
Antagonistas de los receptores H_2:	
cimetidina	Disminución de la secreción de ácido gástrico
famotidina nizatidina	Disminución del volumen gástrico
Inhibidores de la bomba de protones:	
esomeprazol omeprazol	Inhibición de la secreción de ácido gástrico
lansoprazol pantoprazol rabeprazol	Disminución del volumen gástrico

niveles en circulación de la cimetidina debido a menor metabolismo y excreción, lo cual predispone al paciente de edad avanzada a efectos del SNC. Nizatidina y ranitidina se acompañan de elevaciones de los niveles de enzimas hepáticas, en particular AST (aspartato aminotransferasa, transaminasa glutámica oxalacética en suero [*serum glutamic oxaloacetic transaminase*, SGOT]), ALT (alanina aminotransferasa, transaminasa glutámica pirúvica en suero [*serum glutamic pyruvic transaminase*, SGPT]), y fosfatasa alcalina. Estos niveles regresan a su cifra normal cuando se interrumpe el medicamento.

Con esta clase de medicamentos no se ha establecido un perfil de seguridad para niños de menos de 16 años. Un número relativamente pequeño de pacientes pediátricos han requerido terapia antihistamínica, por lo general para alteraciones de hipersecreción. Debido a que se tiene poca experiencia con estos medicamentos en lactantes, y a que estos medicamentos se secretan en la leche materna, debe advertirse a las pacientes que no amamanten a sus hijos si están tomando antagonistas de los receptores de H_2.

No se han relacionado efectos adversos con las sobredosis informadas de estos fármacos. El tratamiento de la sobredosis es sintomático y de apoyo.

Interacciones farmacológicas

Se ha informado que la cimetidina incrementa los niveles en sangre de varios medicamentos al alterar su metabolismo. Se cree que los mecanismos de interferencia metabólica son la inhibición de los sistemas microsómicos hepáticos (unión al citocromo P_{450}), así como la alteración del flujo sanguíneo hepático, que aminora la depuración hepática de algunos medicamentos. Aunque la ranitidina se une al citocromo P_{450} menos que la cimetidina, la famotidina y la nizatidina no tienen efecto en esta vía metabólica. Debido a que la inhibición del sistema metabolizador microsómico hepático puede elevar los niveles del fármaco de ciertos medicamentos concomitantes, la famotidina o la nizatidina es la opción que se prefiere en estas circunstancias. En el cuadro 33:4 se presentan los medicamentos que pueden ser afectados por inhibición del sistema metabolizador microsómico hepático con el uso de cimetidina (y posiblemente ranitidina). En el mismo cuadro se presentan también las interacciones farmacológicas que se relacionan con los antagonistas H_2. Para mantener los niveles terapéuticos de estos medicamentos en sangre es necesario ajustar la dosis cuando se comienza o finaliza la terapia concomitante con antagonistas de los receptores H_2. A fin de evitar variación de importancia clínica en la acción anticoagulante, se vigila el tiempo de protrombina durante el periodo de tratamiento de los pacientes que reciben warfarina de manera concomitante. La ranitidina no afecta al sistema microsómico hepático en el mismo grado que la cimetidina. Sin embargo, se ha informado que la ranitidina interactúa con algunos medicamentos del mismo tipo. La absorción de ranitidina, por ejemplo, parece disminuir con el uso concomitante de antiácidos. Otros medicamentos, como diazepam y metoprolol, se ven afectados por el uso concomitante de ranitidina (cuadro 33:4).

Se dispone de información sobre la compatibilidad de mezclar antagonistas de los receptores H_2 con otras soluciones farmacológicas para la administración parenteral en el caso de la cimetidina. Este fármaco es incompatible cuando se añade a soluciones de barbitúricos, naftato de cefamandol, cefazolina sódica, cefalotina sódica y teofilina. Estos medicamentos no deben mezclarse en la misma jeringa con cimetidina, porque ésta se precipitará.

Indicaciones clínicas

Los antagonistas de los receptores H_2 se recomiendan para el tratamiento a corto plazo (de hasta ocho semanas) de las úlceras gástricas y duodenales benignas, y a las cuatro semanas de tratamiento cicatrizan 60 a 80% de éstas. Aunque los pacientes suelen tomar el medicamento después de cuatro semanas, no se relaciona necesariamente con curación o erradicación total de todas las lesiones. En el tratamiento de úlceras activas, las dosis de estos medicamentos pueden variar desde una sola toma, al acostarse, a regímenes de dos o cuatro veces al día. La terapia profiláctica o de mantenimiento puede continuarse con una sola dosis diaria que se toma al acostarse (cuadro 33:1). Las dosis específicas de los antagonistas de los receptores H_2 varían, porque cada medicamento tiene potencia diferente. Sin embargo, cuando se usan en los regímenes recomendados, todos los medicamentos son eficaces para aliviar los síntomas y el daño tisular subsecuente, o las complicaciones de la enfermedad de úlcera péptica en el mismo grado. En la actualidad, cimetidina, famotidina, nizatidina y ranitidina se expenden en tabletas que no requieren prescripción médica, y son menores que las que se adquieren con receta médica. La dosis de *Tagamet-HB* es de 100 mg por tableta, en comparación con el rango de dosis con receta médica de 200 a 800 mg por dosis, en tanto que la dosis de *Pepcid-AC*, que influye en el control de ácido péptico, es de 10 mg por tableta, en comparación con 20 o 40 mg. La nizatidina y la ranitidina que se expenden sin receta médica se adquieren en tabletas de 75 mg.

Los antagonistas de los receptores H_2 se utilizan en el tratamiento de alteraciones especiales de hipersecreción, como los adenomas endocrinos múltiples, la mastocitis **sistémica** o el síndrome de Zollinger-Ellison (ZE), el cual es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de gastrina que contiene tumores (gastrinomas) y por la ulceración del conducto GI. La mayoría de los pacientes con

CUADRO 33:4 Interacciones farmacológicas relacionadas con antisecretores

ANTISECRETOR	INTERACTÚA CON	MECANISMO DE ACCIÓN	RESPUESTA
cimetidina o ranitidina	Antiácidos, sucralfato	Demora la absorción	Disminuye la disponibilidad de cimetidina o ranitidina
cimetidina	Cisaprida	Acelera la absorción GI	Aumento de los niveles plasmáticos de cimetidina, ranitidina
cimetidina	Cafeína, bloqueadores del canal de calcio, carbamacepina, clordiazepóxido, cloroquina, diazepam, labetalol, lidocaína, meperidina, metoprolol, metronidazol, pentoxifilina, fenobarbital, fenitoína, propranolol, quinidina, quinina, sulfonilureas, tacrina, teofilina, triamtereno, antidepresivos tricíclicos, warfarina	La cimetidina inhibe las enzimas metabólicas hepáticas	Aumento de los niveles en sangre del medicamento
lansoprazol, omeprazol	Sucralfato	Demora la absorción	Disminuye la disponibilidad del lansoprazol
metoclopramida	Alcohol, ciclosporina	Acelera el vaciado gástrico	Aumento de la absorción de alcohol, ciclosporina
metoclopramida	Cimetidina	Acelera el vaciado gástrico	Disminución de la absorción de cimetidina
metoclopramida	Inhibidores de la MAO	Libera catecolaminas	Aumento de la hipertensión ortostática
metoclopramida	Anticoagulantes, analgésicos narcóticos		
nizatidina	Aspirina, dosis mayores de 3 g/día	Desconocido	Aumento de los niveles séricos de salicilato
omeprazol	Claritromicina	Desconocido	Aumento de los niveles plasmáticos de omeprazol y claritromicina
omeprazol	Diazepam, flurazepam, triazolam, fenitoína, warfarina	Bloquea el metabolismo	Aumento de los niveles sanguíneos de estos fármacos
ranitidina	Diazepam, midazolam	La ranitidina altera la absorción del medicamento	Aumento de los niveles sanguíneos de midazolam; disminución de los niveles sanguíneos de diazepam
ranitidina	Warfarina	La ranitidna puede disminuir la depuración de warfarina	Aumento de hipoprotrombinemia

este síndrome presentan hipersecreción de ácido gástrico. El exceso de ácido clorhídrico en el intestino contribuye en última instancia a diarrea, en tanto que el ácido y la pepsina erosionan la mucosa GI, y producen úlceras pépticas. Los pacientes con este síndrome suelen ser resistentes a otras variantes terapéuticas, pero han respondido con éxito a los antagonistas de los receptores H_2, en dosis tres veces mayores que la usual. La cimetidina y la ranitidina se han administrado para controlar úlceras a pacientes con ZE en dosis de 3 a 6 g al día. En estos enfermos debe continuarse el tratamiento con estos antagonistas de manera indefinida para evitar la reincidencia de úlceras.

En la actualidad, la mayor parte de los antagonistas de los receptores H_2 han sido aprobados para tratamiento a corto plazo de úlceras duodenales, úlceras gástricas y estados de hipersecreción patológica. Sin embargo, algunos de estos medicamentos también se utilizan clínicamente para el tratamiento de la GERD, las úlceras por estrés inducidas en pacientes críticamente enfermos (quemaduras, lesiones intracraneales, traumatismo) y la irritación gástrica en personas susceptibles que requieren tomar antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal antiinflammatory drugs*, NSAID) o en tratamiento crónico con aspirina. En el cuadro 33:1 se indican las dosis recomendadas para los usos aprobados de cada antagonista del receptor H_2.

Prostaglandinas

En la producción y secreción de ácido gástrico y del moco citoprotector intervienen varias vías y receptores. Además de los receptores de histamina H_2, se cree que las prostaglandinas tienen receptores específicos en la mucosa gástrica. Las prostaglandinas son una variedad de sustancias naturales que interactúan con receptores específicos de prostaglandinas, los cuales median la producción de bicarbonato y la secreción de moco, y por consiguiente influyen directamente en el ambiente protector del estómago. Se sabe que, al parecer por inhibición de las secreciones mediadas por prostaglandinas, los medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandina, como los NSAID, inducen úlceras gástricas.

NOTA PARA EL PROFESIONAL DE CUIDADOS DE LA SALUD

Las mujeres en edad de embarazarse deben recibir información acerca de los efectos de las prostaglandinas, e instarles a nunca dar su medicamento a amigos o familiares.

Vía de administración

En la actualidad, sólo una prostaglandina sintética ha sido aprobada para usarse en el tratamiento de las úlceras gástricas inducidas por NSAID y aspirina. El misoprostol, un análogo de la prostaglandina E_1, se expende en tabletas para administración oral, en dosis de 100 a 200 μg cada seis horas. El misoprostol puede tomarse con los alimentos para reducir al mínimo cualquier irritación local. Para los pacientes que no toleran la dosis de 200 μg, la dosis recomendada es de 100 μg. Se aconseja a pacientes con alto riesgo de úlcera gástrica tomar este medicamento el tiempo que dure el tratamiento con NSAID, si bien el misoprostol no parece prevenir las úlceras duodenales en pacientes que reciben terapia crónica con NSAID.

Efectos adversos y contraindicaciones

A diferencia de otros antisecretores, las prostaglandinas son mediadores de varios efectos fisiológicos en el cuerpo. Además de su intervención en las vías periféricas del dolor, participan directamente en el proceso de contracción uterina, desde los cólicos menstruales hasta la inducción del parto a término. El misoprostol produce contracciones uterinas (**abortivo**) y puede causar aborto espontáneo si las pacientes se embarazan durante el tratamiento. Por este motivo, el misoprostol se contraindica en embarazadas. Si la paciente se embaraza durante el tratamiento, el medicamento se interrumpe de inmediato y se le asesora sobre los peligros potenciales al feto. Por ello, el misoprostol no debe administrarse a mujeres con capacidad potencial de tener hijos, sino hasta que los riesgos y las secuelas abortivas se hayan detallado a fondo y se inicie un método anticonceptivo eficaz. Al parecer, los demás resultados que se producen durante la terapia se relacionan con el efecto de la prostaglandina en el músculo liso de la vía GI y la genitourinaria (GU). Tanto en varones como en mujeres en tratamiento, el misoprostol se ha relacionado con diarrea que cede por sí misma, y en menor grado con dolor abdominal, cefalea, flatulencia, náuseas y estreñimiento.

En humanos no se ha determinado la dosis tóxica de prostaglandinas. Sin embargo, entre los signos de sobredosis se encuentran sedación, temblores, palpitaciones, hipotensión, bradicardia y fiebre.

Inhibidores de la bomba de protones

La secreción de ácido gástrico puede verse afectada por receptores bloqueadores que median las respuestas fisiológicas (receptores de histamina H_2, prostaglandina E_1 o colinérgicos) o que inhiben directamente el intercambio de iones de hidrógeno (H^+) y potasio (K^+) al interior de las células parietales. Este intercambio impulsado por la trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa), de iones de hidrógeno y potasio en las células parietales gástricas es absolutamente esencial para la producción de HCl. En los últimos años, se ha estudiado una nueva clase de medicamentos que inhiben directamente este sistema secretor específico de enzimas. Por este motivo, estos compuestos se conocen como inhibidores de la bomba de protones y no influyen en ninguna otra actividad mediada por receptores.

Omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol, que son los medicamentos disponibles

de esta clase, se usan para el tratamiento de úlceras. Los inhibidores de la bomba de protones han recibido aprobación para el tratamiento a corto plazo de úlceras gástricas benignas, úlceras duodenales activas, GERD o terapia a largo plazo en alteraciones patológicas de hipersecreción. Estos medicamentos forman parte del tratamiento efectivo de combinación con antibióticos para erradicar *Helicobacter pylori*, fomentar la cicatrización de úlceras y prevenir la reincidencia de úlceras en pacientes susceptibles. Cuando se administran con claritromicina y amoxicilina, los inhibidores de la bomba de protones estimulan la cicatrización de úlceras.

Efectos adversos

La administración oral de inhibidores de la bomba de protones suele tolerarse bien. Los efectos secundarios más comunes incluyen cefalea, dolor abdominal, diarrea, náuseas y estreñimiento. No hay evidencia de que el omeprazol altere el funcionamiento celular gástrico humano y predisponga a los pacientes a neoplasias. Sin embargo, debido a su capacidad para mantener la inhibición de producción de ácido, aunado a cambios celulares en animales de laboratorio, en la etiqueta se indica la advertencia de sólo usar el medicamento en las condiciones y dosis descritas.

En caso de sobredosis, el tratamiento es sintomático y de apoyo, porque no hay antídoto específico. En virtud de que el omeprazol se une de manera amplia a las proteínas plasmáticas en circulación, el medicamento no puede dializarse fácilmente de la sangre.

Interacciones farmacológicas

El omeprazol se metaboliza mediante el sistema microsómico hepático y se ha informado que eleva los niveles en sangre de diazepam, fenitoína y warfarina, cuando estos medicamentos se toman de manera concomitante. Debido a que el omeprazol afecta profundamente el pH del contenido gástrico, puede bloquear la absorción de medicamentos que dependen del ambiente ácido para la mejor absorción. Sin embargo, hasta el momento de la publicación de este libro, no se ha informado de interacciones importantes. Aunque lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol se metabolizan mediante el sistema microsómico hepático, no se han descrito interacciones farmacológicas de importancia clínica a la fecha.

Estimulantes gastrointestinales

Los estimulantes gastrointestinales inducen contracciones en el conducto GI superior que evitan el reflujo de ácido en el esófago y estimulan el vaciado gástrico. Esta combinación de actividades aleja al material digestivo, potencialmente dañino, del esófago inferior. La metoclopramida estimula la contracción del esfínter esofágico inferior al aumentar la acción de la acetilcolina endógena e incrementa la sensibilidad de los tejidos a la acetilcolina, en tanto que la cisaprida aumenta la liberación de acetilcolina en el plexo mientérico. Ninguno de estos medicamentos interactúa con los receptores colinérgicos ni estimula los nervios colinérgicos. La selectividad de acción para el músculo liso GI superior hace que estos fármacos sean clínicamente valiosos para el tratamiento de la GERD y reduzcan al mínimo la posibilidad de estimulación innecesaria de la secreción gástrica y la biliar.

La metoclopramida disminuye mejor los síntomas de acidez de día, en especial cuando es inducida por las comidas. Por este motivo, la dosis recomendada programada es de 10 a 15 mg 30 minutos antes de la comida, o de la situación que produce la acidez. Este medicamento se absorbe fácilmente por vía oral. En el tratamiento de la GERD, la metoclopramida se toma hasta cuatro veces al día; es decir, con cada comida y antes de acostarse, durante ocho a 12 semanas.

La metoclopramida también se expende para otros usos terapéuticos y administración parenteral. Los diabéticos pueden tener demora en el vaciado gástrico. Esta alteración fisiológica, que se conoce como gastroparesia diabética, suele acompañarse de sensación persistente de plenitud, náuseas y acidez. El grado de estasis gástrica y de intensidad de los síntomas acompañantes determinará si se justifica la administración intravenosa para estabilizar al paciente. Después de que terminan las náuseas, el vómito, o ambos, el paciente continúa con el tratamiento oral en consulta externa. La metoclopramida, 10 mg antes de las comidas, se indica para el alivio de los síntomas que se relacionan con gastroparesia diabética aguda y recurrente.

Este medicamento también se usa para tratar el vómito inducido por quimioterapia.

La cisaprida se retiró del mercado comercial por decisión mutua entre la FDA y el fabricante, por cuestiones de seguridad, pues se ha relacionado con alteraciones de la conducción cardiaca, que se observan como prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. En muchos pacientes, esto produjo arritmias de peligro de muerte y la muerte misma. La posibilidad de alteración del funcionamiento cardiaco se planteó por el uso concomitante de otros medicamentos. Debido a que no había manera de reducir razonablemente al mínimo la interacción de estos medicamentos, sobre todo en pacientes con alteraciones como arritmias ventriculares existentes, la cisaprida fue retirada voluntariamente del mercado.

Efectos adversos y contraindicaciones

Por lo general, la metoclopramida se tolera bien. El tipo de efectos no terapéuticos que se han descrito con estimulantes GI también se observan como síntomas de la GERD. Los efectos adversos con la metoclopramida, que son pasajeros y por lo regular leves, incluyen intranquilidad, somnolencia, diarrea y cefalea. Los pacientes han indicado reacciones de hipersensibilidad a este medicamento, en cuyo caso debe interrumpirse de inmediato.

La metoclopramida produce efectos cardiovasculares como palpitaciones y taquicardia sinusal. En niveles terapéuticos normales, no se compromete la función cardiovascular.

La metoclopramida se contraindica en tres alteraciones. En pacientes en quienes la movilidad GI puede desencadenar hemorragia o perforación, porque tienen hemorragia GI activa, perforación intestinal u obstrucción intestinal. Las personas con feocromocitoma, tumor del tejido suprarrenal productor de catecolamina, pueden desarrollar hipertensión, porque los estimulantes GI evocan la liberación de catecolaminas a partir del tumor. Los pacientes con sensibilidad o intolerancia demostrada al medicamento no deben recibirlo en el futuro.

La metoclopramida también se contraindica en pacientes epilépticos o en los que reciben medicamentos que tienen probabilidades de causar reacciones extrapiramidales. En pacientes epilépticos puede incrementarse la gravedad y la frecuencia de las convulsiones. En raras ocasiones, este medicamento ha ocasionado contracción muscular involuntaria y potencialmente irreversible, que se conoce como discinesia. Aunque cualquier músculo puede verse afectado, por lo general la discinesia ocurre en las extremidades, la lengua y los músculos faciales. El paciente no puede controlar los gestos extravagantes que realiza con la boca ni la lengua saliente. El mecanismo de acción se relaciona con bloqueo crónico de dopamina endógena en el sistema extrapiramidal del cerebro. Este bloqueo causa que aumente el número y la sensibilidad de los receptores de dopamina, que aguardan con avidez que cualquier molécula de dopamina produzca contracción muscular. En algunos casos, los síntomas se corrigen meses después de que se interrumpe el medicamento. Las pacientes de edad avanzada son las que tienen mayores probabilidades de desarrollar este trastorno, con 30 a 40 mg al día. Por otra parte, los niños y adultos jóvenes pueden presentar reacciones extrapiramidales con las dosis mayores que se usan para bloquear el vómito durante la quimioterapia.

Anticolinérgicos, antiserotonínicos y antiespasmódicos

La secreción de ácido gástrico se atiende con medicamentos por varias sustancias que incluyen hormonas (gastrina), neurotransmisores (acetilcolina) e histamina. No hay duda de que la estimulación del nervio vago aumenta la secreción de ácido gástrico. La estimulación de los nervios parasimpáticos que abastecen al conducto GI incrementa la movilidad intestinal, y esta actividad a su vez eleva la secreción gástrica. Los medicamentos que inhiben la actividad colinérgica al bloquear los ganglios autónomos o los receptores muscarínicos disminuyen directamente la secreción de ácido gástrico y de movilidad intestinal. Entre los anticolinérgicos, los derivados de la belladona (atropina, hiosciamina y escopolamina), el glucopirrolato, la isopropamida y la propantelina se han usado para el tratamiento de las úlceras pépticas, debido a sus efectos farmacológicos en la secreción ácida y la movilidad intestinal (véase el cuadro 33:5). Los antiespasmódicos sintéticos como la diciclomina y la oxifenciclimina no muestran actividad anticolinérgica, pero se usan por su capacidad de relajar el músculo liso intestinal a través de vías no específicas. Los medicamentos con acción antiespasmódica son útiles en el tratamiento clínico del síndrome de intestino irritable (colon espástico), **hipermovilidad** GI (aumento del tono o estimulación muscular de las contracciones musculares, que causa que se eliminen las sustancias más rápidamente a través del conducto GI), colon neurógeno y otros trastornos GI funcionales. En capítulos previos sobre el sistema nervioso parasimpático y los ganglios autónomos, se describieron los mecanismos de acción de estos medicamentos.

Muchos de estos fármacos se expenden en fórmulas combinadas. La combinación por lo general incluye un sedante (barbitúrico), un ansiolítico (clordiazepóxido, hidroxicina o meprobamato) o un antagonista H_2. Ejemplos de estos productos combinados son *Bellacane-SR, Bellergal-S, Elixir Butibel, Clindex, Donnatal* y *Librax*.

El tegaserod pertenece a una nueva clase de compuestos químicos que se dirigen selectivamente a los receptores de serotonina (5-HT_4) presentes en el conducto GI y actúan en éstos. Se piensa que estos receptores desempeñan un papel potencialmente clave en la percepción del dolor y la movilidad GI. Al actuar en estos receptores que se encuentran en la superficie de las células gástricas, el *Zelmac* reduce el dolor abdominal y puede normalizar la alteración del funcionamiento GI en pacientes con síndrome de intestino irritable (*irritable bowel syndrome*, IBS), que tienen dolor abdominal y estreñimiento como síntomas primarios.

Vía de administración

Se expenden fórmulas orales y parenterales de estos medicamentos. Por lo general, en el tratamiento de alteraciones GI, los compuestos anticolinérgicos se administran por vía oral 30 minutos antes de las comidas y al acostarse (véase el cuadro 33:5). Estos medicamentos deben absorberse (de manera sistémica) para producir los efectos farmacológicos deseados. Después de la administración oral, los compuestos anticolinérgicos sintéticos no se absorben tan fácilmente como los derivados de la belladona.

Efectos adversos

Debido a que los alcaloides naturales de la belladona se absorben fácilmente y cruzan sin problemas la barrera hematoencefálica, se relacionan con los efectos secundarios del SNC (mareo, cefalea, insomnio y somnolencia) en dosis terapéuticas.

Puesto que los anticolinérgicos sintéticos son compuestos cuaternarios (ionizados) que no pueden cruzar fácilmente las membranas, incluso la barrera hematoencefálica, los anticolinérgicos sintéticos no se relacionan con efectos secundarios del SNC. Sin embargo, en dosis tóxicas los anticolinérgicos sintéticos pueden producir bloqueo ganglionar y neuromuscular. Entre otros efectos adversos que se relacionan con su uso se incluyen midriasis, vista borrosa, boca seca, bradicardia o taquicardia, aumento de la presión intraocular y retención de orina. Por la naturaleza de su efecto en la movilidad GI, estos medicamentos producen con frecuencia estreñimiento. Con el tiempo, los anticolinérgicos se metabolizan en el hígado y son, hasta cierto punto, de acción corta. Los derivados sintéticos (cuaternarios) tienen mayor duración de acción que los alcaloides de la belladona.

Se ha descubierto que 6 mg de tegaserod dos veces al día se toleran bien. La diarrea, el episodio más prominente, es pasajera y se resuelve con terapia continua. Los efectos secundarios más comunes son similares al espectro de los síntomas del trastorno gastrointestinal subyacente: dolor abdominal, diarrea, náuseas, flatulencia y cefaleas.

Consideraciones especiales y contraindicaciones

Los anticolinérgicos y antiespasmódicos deben usarse con precaución en pacientes con glaucoma, taquiarritmias u obstrucciones de la vejiga, y se contraindican en pacientes con miastenia grave,

CUADRO 33:5 Anticolinérgicos, antiserotonínicos y antiespasmódicos que se usan en el tratamiento clínico de trastornos gastrointestinales

MEDICAMENTO	USO	DOSIS ORAL EN ADULTOS
Alcaloides de la belladona:		
atropina	Bradiarritmia	0.25 a 0.5 mg tid
belladona	Espasmo, úlcera péptica, cólico intestinal y biliar	0.125 a 0.25 mg tid, qid
l-hiosciamina		hasta 1.5 mg
hidrobromuro de escopolamina	Sedación preoperatoria, mareo por movimiento	0.4 a 1.0 mg cada 1 a 2 h
Anticolinérgicos sintéticos:		
glucopirrolato	Úlcera péptica	1 a 3 mg tid
propantelina	Úlcera péptica	7.5 a 22.5 mg
Antiespasmódicos sintéticos:		
diciclomina	Intestino irritable	80 a 160 mg/día en cuatro dosis divididas
oxifenciclimina	Úlcera péptica	5 a 10 mg bid, tid
Antagonistas de la serotonina:		
tegaserod	Síndrome de intestino irritable	6 mg bid

glaucoma de ángulo estrecho o enfermedad intestinal obstructiva. Los ancianos son sensibles a los efectos de estos medicamentos, como se observa en episodios de confusión y excitación mentales, aun en dosis bajas. Debido a su potencial de interacción, deben usarse con precaución en pacientes que reciben glucósidos cardiacos, antihistamínicos, levodopa u otros parasimpaticomiméticos.

Interacciones farmacológicas

Cualquier medicamento farmacológico que tiene un componente anticolinérgico aumenta la actividad anticolinérgica del mismo. Estos fármacos incluyen amantidina, antihistamínicos, antipsicóticos, antiparkinsonianos, meperidina y antidepresivos tricíclicos. Los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) pueden inhibir el metabolismo de estos medicamentos, y por consiguiente potenciar la actividad anticolinérgica. Debido a que los antiácidos disminuyen la absorción oral de los anticolinérgicos, éstos deben administrarse 1 o 2 h antes de los antiácidos.

Indicaciones clínicas

Los anticolinérgicos afectan la secreción y la contracción muscular en el sistema GI. El medicamento adecuado se selecciona de acuerdo con el sitio deseado de acción. Los anticolinérgicos sintéticos están aprobados para tratamiento complementario de úlcera péptica. Los antiespasmódicos sintéticos han sido aprobados para usarse en úlcera péptica (oxifenciclimina) o intestino irritable (diciclomina). Los alcaloides de la belladona se usan como complementos del tratamiento de úlcera péptica, en trastornos GI funcionales (diarrea, espasmo, diverticulitis) y en el cólico intestinal y biliar, incluido el cólico en lactantes.

Antiácidos

Los antiácidos se usan para aliviar el dolor y la indigestión que acompañan al exceso de comer, la hiperacidez relacionada con agruras, la GERD, la gastritis, la hernia hiatal o las úlceras pépticas. Por lo general, los antiácidos se toman por vía oral como líquidos o tabletas, de modo que se distribuyen fácilmente a los tejidos GI. Una cantidad fenomenal de antiácidos se expende sin receta médica, como fórmulas solas o combinadas, demasiados para presentar en este capítulo. La mayor parte de los antiácidos que se adquieren sin receta médica (*over-the-counter*, OTC) contienen iones de magnesio (Mg^{2+}), aluminio (Al^{3+}) o calcio (Ca^{2+}) (véase el cuadro 33:6). Sin embargo, uno de los antiácidos más antiguos, el bicarbonato de sodio, se encuentra en casi cualquier hogar.

Mecanismo de acción

Los antiácidos neutralizan la acidez gástrica al reaccionar con el ácido clorhídrico (HCl) para formar agua y sales (véase el cuadro 33:6). Debido a que se utilizan iones de hidrógeno para formar agua, la acidez gástrica disminuye, y el pH de los jugos estomacales aumenta. Cuando el pH del contenido del estómago llega a 4 o 5, la actividad de la pepsina se inhibe por completo y se elimina la irritación de la mucosa.

Todos los antiácidos producen un espectro de efectos similar, porque neutralizan directamente al ácido gástrico. La selección del antiácido puede basarse en la capacidad de neutralización ácida. De otro modo, las ventajas de algunos productos que se expenden sin receta médica no se relacionan con su neutralización ácida, sino con la capacidad de los ingredientes adicionales para producir otras acciones farmacológicas. Por ejemplo, la sacarina se añade para aumentar la palatabilidad (salvar el sabor gredoso); la simeticona, como agente contra los gases, y la aspirina o el paracetamol se incluyen en diversas cantidades para mejorar los síntomas de cefalea y dolores musculares menores que se relacionan con la tensión (cuadro 33:7).

Clasificación de los antiácidos

La mayor parte de los antiácidos son medicamentos no sistémicos; es decir, no son absorbidos en el torrente sanguíneo. Por consiguiente, su acción se

CUADRO 33:6 Neutralización del ácido gástrico (HCl) con antiácidos

ANTIÁCIDO	ÁCIDO GÁSTRICO		SAL INSOLUBLE	
Hidróxido de magnesio, $Mg(OH)_2$	+ 2 HCl	⟶	Cloruro de magnesio, $MgCl_2$	+ 2 H_2O
Carbonato de calcio, $CaCO_3$	+ 2 HCl	⟶	Ca^2 + iones de calcio	+ H_2O + gas CO_2
Hidróxido de aluminio, $Al(OH)_3$	+ 3 HCl	⟶	Cloruro de aluminio, Al (Cl_3)	+ 3 H_2O

ejerce principalmente en el conducto GI. Aunque se absorben pequeñas cantidades de iones de magnesio, aluminio y calcio, estos componentes antiácidos permanecen principalmente en el conducto GI. Los cationes (Mg^{2+}, Al^{3+}, Ca^{2+}) que son absorbidos, por lo general se eliminan a través de los riñones. Los antiácidos no sistémicos impiden la absorción intestinal de otros elementos.

El estreñimiento es un efecto adverso frecuente de estos medicamentos porque se inhibe la absorción de agua y de iones fosfato. Por este motivo, las personas que toman antiácidos durante mucho tiempo requieren un laxante para mejorar el funcionamiento intestinal. Pese a que puede presentarse estreñimiento con antiácidos de aluminio y calcio, es probable que haya diarrea con los que contienen magnesio. En ocasiones, la **hipofosfatemia** (disminución de potasio) se suscita con el uso crónico de antiácidos que contienen compuestos de aluminio.

El bicarbonato de sodio es un antiácido sistémico, capaz de producir alcalosis metabólica, resultante de la absorción de iones de sodio (Na^{2+}) y bicarbonato (HCO_3^-). El exceso de bicarbonato que se absorbe se elimina con el tiempo por los riñones, lo cual hace que la orina sea más alcalina. La absorción de iones de sodio fomenta la retención de líquidos, que pueden producir edema o aumento de la presión arterial. Este líquido es de importancia particular en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca congestiva o hipertensión, los cuales suelen seguir una dieta restringida en sodio (sal), contrarrestada por el antiácido sistémico.

El uso crónico de antiácidos sistémicos en combinación con leche o calcio produce el síndrome de leche-álcali. En este caso, además de la alcalosis metabólica, se presentan **hipercalcemia** (elevación de la concentración de iones de calcio), náuseas, cefalea, debilidad y confusión mental. Estos síntomas disminuyen cuando se interrumpen los antiácidos.

El uso de antiácidos está limitado por su duración de acción breve. Cuando se toman sin alimentos, la duración de acción es de 30 minutos. Debido a que los alimentos actúan como amortiguador, la mayor parte de los antiácidos se toman una hora después de las comidas, para que la actividad amortiguadora continúe durante dos a tres horas. El uso crónico

CUADRO 33:7 Fórmulas seleccionadas de antiácidos que se expenden sin receta médica

CONTENIDO ANTIÁCIDO	INGREDIENTES ACTIVOS ADICIONALES	FÓRMULAS DISPONIBLES
Bicarbonato de sodio	Ácido cítrico, sodio, 325 mg de aspirina	Tabletas efervescentes
Bicarbonato de sodio	Ácido cítrico, sodio, 325 mg de aspirina	Tabletas efervescentes
Hidróxido de aluminio	—	Tabletas, suspensión
Bicarbonato de sodio	Ácido cítrico, sodio, 325 mg de paracetamol	Gránulos efervescentes
Hidróxido de aluminio, bicarbonato de sodio	Simeticona, sacarina, sorbitol	Tabletas, líquido
Hidróxido de aluminio, bicarbonato de sodio	Ácido algínico, trisilicato de magnesio	Tabletas, líquido
Hidróxido de aluminio, bicarbonato de sodio	Simeticona, sacarina, sorbitol	Tabletas, líquido
Hidróxido de aluminio, bicarbonato de sodio	Simeticona, sacarina, sorbitol	Tabletas, líquido
Hidróxido de magnesio	—	Tabletas, suspensión
Aluminato de hidroximagnesio (magaldrato)	Simeticona, sacarina, sorbitol	Tabletas, suspensión, líquido
Dihidroxialuminio, carbonato de sodio	—	Tabletas
Carbonato de calcio	—	Tabletas, líquido

de antiácidos produce un estado que se conoce como **rebote ácido**. Conforme aumenta el pH del estómago en presencia de los antiácidos, las células secretoras responden aumentando la secreción de ácido gástrico, lo cual contrarresta finalmente la neutralización potencial de los antiácidos.

Otra consideración en la selección o uso a largo plazo de los antiácidos consiste en el contenido de sodio del producto. El sodio, que se relaciona con el componente de bicarbonato de sodio de estos productos, puede ser considerable para los pacientes con hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva u otros trastornos que necesitan que se mantenga una dieta baja en sodio. Por ello, antes de seleccionar el antiácido es importante revisar su contenido.

Interacciones farmacológicas

Los antiácidos pueden alterar la absorción y excreción de otros medicamentos al formar complejos insolubles o alterar el pH del estómago o de la orina. La absorción de las tetraciclinas orales es inhibida por los antiácidos (sobre todo por los compuestos de magnesio y calcio), debido a que se unen a las tetraciclinas en forma no absorbible (véase el cuadro 33:8). La alteración del pH urinario (alcalino) incrementa los niveles en sangre de los medicamentos que son bases débiles. Los medicamentos como la quinidina, morfina y seudoefedrina se resorben en la sangre durante el tratamiento con antiácidos. De manera contraria, los medicamentos ácidos, como la aspirina, penicilinas e isoniacida, se eliminan más rápidamente en la orina alcalina.

Indicaciones clínicas

Los antiácidos han sido aprobados para reducir la hiperacidez que acompaña a la úlcera péptica, alivio de malestar estomacal relacionado con agruras, GERD e indigestión ácida. Los antiácidos individuales se han formulado para ser útiles en la terapia de reemplazo en los siguientes casos: deficiencia de magnesio por alcoholismo, restricción en la dieta o medicamentos que agotan el magnesio (hidróxido de magnesio), tratamiento de hiperfosfatemia (carbonato de aluminio) y deficiencia de calcio relacionada con osteoporosis posmenopáusica (carbonato de calcio).

Sucralfato

El sucralfato es un complejo de hidróxido de aluminio y de sucrosa sulfatada que se utiliza para estimular la cicatrización de las úlceras pépticas. Este medicamento no sistémico es similar a los antiácidos y ejerce su efecto localmente en el conducto GI. Sin embargo, a diferencia de los antiácidos, no altera el pH gástrico.

Mecanismo de acción

El sucralfato actúa formando una barrera protectora sobre la mucosa gástrica dañada. Se une a proteínas como la albúmina y el fibrinógeno, que se exudan de las células dañadas de la mucosa y que se presentan en el cráter de la úlcera. Se forma una cubierta que evita daño ulterior al bloquear el contacto con el

CUADRO 33:8 Interacciones farmacológicas que se relacionan con antiácidos

MEDICAMENTOS	INTERACCIÓN	RESPUESTA
alopurinol, anticolinérgicos, cloroquina, clorpromacina (fenotiacinas), corticosteroides, digoxina, etambutol, antagonistas H_2, hierro, isoniacida, penicilamina, salicilatos, tetraciclinas, hormonas tiroideas	Se unen a antiácidos para formar complejos insolubles	Disminuye la absorción oral del medicamento
Ácidos débiles:		
pentobarbital, salicilatos	El antiácido produce orina alcalina	Aumenta la eliminación renal del medicamento (disminuye el nivel sanguíneo del medicamento)
Bases débiles:		
morfina, seudoefedrina, quinina, quinidina, benzodiacepinas	El antiácido produce orina alcalina (aumento en la toxicidad)	Aumenta la resorción renal de los medicamentos
dicumarol	Mecanismo desconocido, interactúa con antiácido de magnesio	Aumenta la absorción de dicumarol (aumenta el efecto anticoagulante)

ácido gástrico y la pepsina, lo cual posibilita la cicatrización. Además, el sucralfato inhibe la actividad de la pepsina y puede absorber sales biliares que irritan el revestimiento gástrico. En el conducto GI se absorbe una pequeña cantidad de este medicamento, que se elimina al cabo del tiempo en la orina. El estreñimiento es el efecto secundario más común que se relaciona con el uso de sucralfato.

Indicaciones clínicas

El sucralfato se recomienda para el tratamiento a corto plazo de las úlceras duodenales, y sólo se expende en tabletas. La dosis ordinaria es de 1 g, cuatro veces al día, sin alimentos, una hora antes de las comidas y antes de acostarse. Los antiácidos también pueden formar parte del tratamiento combinado antiulceroso. Sin embargo, no deben tomarse 30 minutos antes ni después de la administración de sucralfato.

Interacciones farmacológicas

Se ha demostrado que la administración concomitante de sucralfato afecta la absorción de digoxina, quinolona, quinidina, ketoconazol y warfarina, ya que disminuye la biodisponibilidad de estos medicamentos. Se piensa que la interacción es resultado directo de la unión del sucralfato al medicamento, lo cual reduce la absorción del conducto GI. Se ha informado que el sucralfato disminuye la biodisponibilidad de la fenitoína. En pacientes que toman sucralfato, la dosis de esta última quizá deba ajustarse para mantener una respuesta terapéutica. La administración oral de cualesquiera de estos medicamentos debe separarse de la administración de sucralfato al menos por dos horas, para evitar interacción farmacológica. El sucralfato puede impedir la absorción de vitaminas liposolubles y dar por resultado posibles deficiencias con su uso a largo plazo. También se absorben cantidades pequeñas de aluminio con el sucralfato. Aunque esto es de poca importancia clínica en la mayoría de los pacientes, el uso de este medicamento en casos de insuficiencia renal crónica ocasiona la acumulación de aluminio, debido a la incapacidad de eliminar eficientemente estos iones. En otros pacientes, el uso concomitante de sucralfato y antiácidos con aluminio produce acumulación de aluminio. Sin embargo, no se ha determinado la importancia clínica en pacientes que no tienen compromiso renal.

Tratamiento de la emesis

Proceso de la emesis

El vómito es un mecanismo natural de defensa que puede indicar la presencia de enfermedad o disfunción orgánica, o proporcionar una vía para la eliminación de sustancias nocivas ingeridas. La emesis, que puede ser autoinducida (bulimia) o involuntaria, y relacionarse con gripe y resfriado, embarazo, náuseas por movimiento, infección del oído interno o exposición a ciertos medicamentos, se presenta en respuesta a una señal del centro del vómito (*vomiting center*, VC), que se localiza en el tallo encefálico (figura 33:2). El estado del cuerpo se vigila mediante los nervios aferentes que llevan información a la zona desencadenante quimiorreceptora (*chemoreceptor trigger zone*, CTZ) o directamente al VC. Entre los estímulos nocivos que la sangre transporta a la CTZ, se encuentran venenos, toxinas metabólicas (uremia) y desequilibrio electrolítico. A su vez, las hormonas (embarazo, desequilibrio endocrino), la radiación y la quimioterapia provocan que la CTZ estimule el centro del vómito.

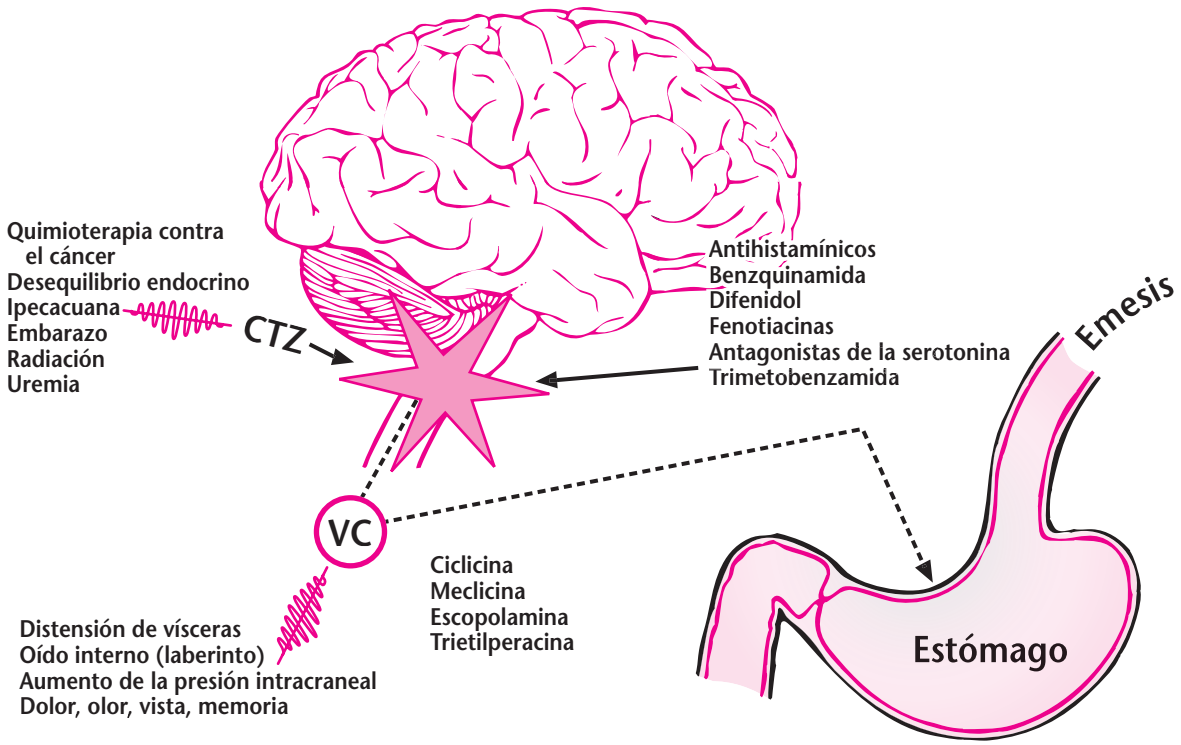
El VC puede desencadenarse directamente por los nervios aferentes que reciben estimulación de la distensión visceral, del aumento de la presión intracraneal, rotación, estimulación desigual del oído interno (laberinto) o dolor. Incluso la vista, el olfato y la memoria precipitan la activación del VC. El mensaje se recibe para invertir la peristalsis mediante estimulación de las glándulas salivales (aumento de la secreción), del diafragma y de los músculos del conducto GI.

Con frecuencia, el vómito cede por sí mismo y es de corta duración, como en los síntomas de gripe y resfriado inducidos por virus. Aun sin medicamento, el vómito cede en dos a tres días. Sin embargo, cuando es persistente, se produce desequilibrio de electrólitos, de líquidos y ácido básico. Los lactantes y ancianos son los más susceptibles a cambios electrolíticos de peligro de muerte si no se controla el vómito. Las náuseas y el vómito que se relacionan con las náuseas por movimiento quizá requieran control farmacológico porque la estimulación laberíntica puede persistir mucho más allá del desencadenamiento inicial. Otras circunstancias en que el vómito es perjudicial para el paciente incluyen el periodo posoperatorio, en que la fuerza de la emesis puede desgarrar suturas o aumentar peligrosamente la presión de los órganos (cirugía ocular o craneal).

Eméticos

La estimulación de la emesis se restringe principalmente a la eliminación de sustancias nocivas, es decir, sobredosis de medicamentos consecutivos a su administración oral. Aunque el lavado gástrico ha sustituido el uso de eméticos, el jarabe de ipecacuana todavía se expende para usarse en casa. Cuando se justifica, el vaciado gástrico debe realizarse al cabo de las dos primeras horas para reducir al mínimo la absorción de las sustancias tóxicas. El jarabe de ipecacuana, que se administra en una o dos dosis para inducir el vómito, actúa localmente en la mucosa gástrica y central en la CTZ. La dosis oral debe ir seguida de 200 a 300 ml de

FIGURA 33:2 Reflejo del vómito: vía entre la zona desencadenante quimiorreceptora (CTZ) y el centro del vómito (VC) y el estómago



agua. No deben administrarse bebidas carbonatadas porque pueden incrementar la absorción de la ipecacuana. La absorción sistémica de esta última es limitada, porque el vómito también la elimina del cuerpo, y por ello no debe administrarse sino hasta haberse entablado comunicación con un profesional de la salud con experiencia (por ejemplo, servicio de urgencias, paramédicos, control de toxicología). Si no hay vómitos después de dos dosis de 15 a 30 ml (lactantes, 5 ml), se transporta al paciente a la unidad adecuada para que se le practique lavado gástrico.

Si no hay vómito al cabo de 30 minutos, la ipecacuana absorbida puede producir reacciones adversas, desde diarrea, hipotensión, arritmia y bradicardia, hasta depresión del SNC. En dosis sistémicas es cardiotóxica.

El jarabe de ipecacuana nunca debe administrarse a personas inconscientes, semiconscientes, en estado grave de ebriedad o con convulsiones, ya que no pueden controlar la contracción muscular, lo que podría ocasionar aspiración del contenido gástrico y broncospasmo, dando por resultado edema pulmonar y neumonitis por aspiración, ambos de peligro de muerte.

La ipecacuana se contraindica cuando la sustancia ingerida se desconoce, o es cáustica (lejía) o a base de petróleo, como queroseno o gasolina. La regurgitación de sustancias cáusticas lesiona el esófago. El aceite vegetal demora la absorción de sustancias a base de petróleo.

El jarabe de ipecacuana se expende con receta médica y sin ella. Por desgracia, es un medicamento que utilizan las mujeres con bulimia para completar el ciclo de ingesta excesiva y purga de alimentos.

Antieméticos

Los antieméticos de uso común, como los antihistamínicos (antagonistas H_1) y las fenotiacinas, mitigan el vómito al influir en los mecanismos dopaminérgicos o colinérgicos en el SNC. En este sentido, los medicamentos que no son fenotiacinas, sino antidopaminérgicos, como la metoclopramida, también inhiben el reflejo del vómito. Los antihistamínicos (antagonistas H_1) que son eficaces para aliviar el vómito son los antagonistas H_1 que ejercen actividad anticolinérgica importante. Éstos también son eficaces para aliviar las náuseas y el vómito que se relacionan con el mareo por movimiento. Los antagonistas de la serotonina (5-HT) se encuentran entre los medicamentos más recientes que evitan o reducen las náuseas y el vómito

producidos por la quimioterapia contra el cáncer, que es sumamente emetógena (cisplatino, carboplatino). Aunque no se han determinado los mecanismos de acción específicos para el caso de todos estos medicamentos, se sabe que muchos de ellos actúan en la CTZ, el VC o ambos (véase la figura 33:2). El antihistamínico H_1 y los antagonistas de la serotonina también tienen influencia en los nervios periféricos.

En esta clase destaca un producto, porque causa su efecto directamente en el estómago y no afecta al sistema nervioso o a las funciones mediadas por receptores. La solución de carbohidrato fosforado es una combinación de azúcares (fructosa, dextrosa) y ácido fosfórico. En virtud de que es una solución hiperosmolar, demora el vaciado gástrico y actúa en la pared del conducto GI para reducir la contracción del músculo liso. Su uso no representa un peligro durante el embarazo, sobre todo para las náuseas matutinas del primer trimestre, y también se administra a lactantes y niños.

Otro medicamento que cabe mencionar es el dronabinol, la sustancia psicoactiva principal en *Cannabis sativa*, que se indica para el tratamiento de las náuseas y el vómito y que se relacionan con quimioterapia contra el cáncer. Este medicamento suele utilizarse únicamente después de que han fracasado los antieméticos convencionales.

Efectos adversos y contraindicaciones

En la mayor parte de los casos, los efectos adversos de las fenotiacinas, los antihistamínicos y los antagonistas de la serotonina son extensiones de su actividad terapéutica. El espectro de efectos adversos que se presentó en capítulos anteriores incluye boca seca, sedación, somnolencia, diarrea y vista borrosa. Las fenotiacinas, la metoclopramida y el ondansetrón tienen el potencial de causar reacciones extrapiramidales en dosis antieméticas. El difenidol tiene actividad anticolinérgica y ha producido alucinaciones, desorientación o confusión en pacientes. Se recomienda usar este medicamento sólo bajo supervisión, por ejemplo, en el hospital.

Aunque el dronabinol se ha administrado a pacientes que no responden a otro tratamiento, se considera muy susceptible de abuso, y por tanto se designa medicamento de programa CIII. Particularmente en ancianos produce cambios en el estado de ánimo (euforia, confusión, depresión, mareo), y han ocurrido también irritabilidad, insomnio e intranquilidad, que son características del síndrome de abstinencia. El dronabinol puede incrementar la actividad simpática central, y por tanto en caso de hipertensión, manía o esquizofrenia debe usarse con precaución.

Entre las contraindicaciones para el uso de estos medicamentos, salvo para el carbohidrato fosforado, se encuentran hipersensibilidad o embarazo. La seguridad de uso en el embarazo no se ha determinado en humanos.

Los carbohidratos fosforados deben usarse con precaución en diabéticos, y evitarse en personas con antecedente familiar de intolerancia a la fructosa. De otro modo, los efectos adversos más comunes que se asocian a este producto incluyen dolor abdominal y diarrea, ambos efectos que se relacionan con la dosis, y que son resultado directo del líquido hiperosmótico en el intestino.

Indicaciones clínicas

Los medicamentos de esta clase proporcionan alivio sintomático, que abarca desde náuseas matutinas en el embarazo, hasta náuseas y vómito graves de la quimioterapia contra el cáncer. La prometacina se usa como medicamento preanestésico para evitar las náuseas y el vómito. La clorpromacina y la perfenacina también inhiben el hipo intratable dentro del rango de dosis antiemética. La metoclopramida, el ondansetrón y el granisetrón se administran específicamente para profilaxis y tratamiento de quimioterapia contra el cáncer. Cuando se usan antes de la quimioterapia, se reduce o evita el vómito, para que el paciente pueda completar su tratamiento sin malestar o interrupción, lo cual lo persuade a cumplir las sesiones siguientes de quimioterapia; es decir, a completar el protocolo en su totalidad. El ondansetrón y el granisetrón también se utilizan con radioterapia, y para prevenir el vómito en el posoperatorio. Sin embargo, no se recomiendan cuando se espera que la incidencia de emesis sea baja.

El dronabinol, un derivado del tetrahidrocanabinol, es un antiemético alternativo cuando los otros medicamentos convencionales no han tenido éxito en la quimioterapia contra el cáncer.

Perfenacina, proclorperacina y trifluprómacina son fármacos de elección contra náuseas y vómito por cualquier causa. El vómito grave no debe tratarse sólo con antieméticos. En virtud de que los líquidos y electrólitos se ven afectados por el vómito grave extenso, el reemplazo de líquidos es esencial para estabilizar al paciente. En el cuadro 33:9 se presentan las dosis recomendadas de antieméticos. Salvo por unos cuantos productos, estos fármacos se expenden únicamente con receta médica. La ciclicina, la meclicina y la difenhidramina se obtienen en dosis terapéuticas con receta médica y sin ella, en tanto que la solución de carbohidrato fosforado no requiere receta médica.

CUADRO 33:9 Medicamentos que se usan para aliviar el vómito o mareo

MEDICAMENTOS	NÁUSEAS Y VÓMITO	MAREO
Antidopaminérgico:		
Fenotiacinas:		
clorpromacina	10 a 25 mg c/4 a 6 h, PO	No
perfenacina	50 a 100 mg c/6 a 8 horas, rectal	No
proclorperacina	8 a 16 mg diarios en dosis divididas, PO	No
	5 o 10 mg tid, qid, PO, 25 mg bid, rectal	No
prometacina	12.5 a 25 mg c/4 a 6 h, PO, rectal	No
	25 mg bid, dosis inicial 0.5 a 1 h antes de viajar	No
tietilperacina*	10 a 30 mg diarios, PO	No
Otros:		
metoclopramida	1 a 2 mg/kg IV, 30 min antes de la quimioterapia contra el cáncer, repetir c/2 h durante dos dosis, y después cada 3 h para tres dosis	No
Anticolinérgicos:		
Antihistamínicos (antagonistas H_1):		
ciclicina**	50 mg c/4 a 6 h PO, dosis inicial 0.5 a 1 h antes de viajar, no exceder 200 mg diarios	Sí
difenhidramina**	25 a 50 mg tid, qid, PO	Sí
dimenhidrinato**	50 a 100 mg c/4 a 6 h PO, no exceder 400 mg diarios	Sí
meclicina	25 a 50 mg 1 h antes de viajar, repetir cada 24 h, según se requiera	Sí
Anticolinérgicos:		
Escopolamina	Aplicar detrás de la oreja, 4 h antes de que se requiera el efecto	Sí
trimetobenzamida	250 mg tid, qid, PO, rectal	No
Antagonistas de la serotonina:		
ondansetrón	3 dosis de 0.15 mg/kg de solución diluida IV 30 min antes, seguida 4 y 8 h después de quimioterapia o dosis única de 32 mg, 30 min antes; 16 mg PO, 1 h antes de anestesia	No
granisetrón	10 μg/kg IV 30 min antes de la quimioterapia o 1 mg bid, PO; primera dosis, 1 h antes de la quimioterapia; segunda dosis, 12 h después	No
Varios:		
dronabinol	5 mg/m^2 PO, 1 a 3 h antes de la quimioterapia, seguida cada 3 a 4 h después, hasta seis dosis diarias	No
solución de carbohidrato**	15 a 30 ml cada 3 h para náuseas matutinas	

* Para náuseas y vómito intensos.
** Fórmula que se expende sin receta médica.



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Entre una y otra consultas al médico, los pacientes suelen utilizar medicamentos eficaces para aliviar los síntomas que se relacionan con agruras agudas o recurrentes, náuseas, esofagitis o úlceras GI. No es raro que las personas demoren la evaluación adecuada por temor al peor diagnóstico (por ejemplo, úlcera, o la necesidad de hacer cambios en la dieta, o ambas cosas). Debido a que muchos de estos medicamentos se expenden sin receta médica, cuando reinciden los síntomas los pacientes se automedican en vez de regresar a una reevaluación periódica. Con el aumento de disponibilidad de medicamentos de esta clase, sobre todo en su amplia diversidad de fórmulas (tabletas, líquidos, suspensiones, supositorios), y la probabilidad de que los fármacos concurrentes cancelen los efectos terapéuticos, es importante que el paciente reciba instrucciones sobre la administración adecuada de los mismos.

Reglas para el medicamento antiulceroso

Pese a que medicamentos de esta clase son extremadamente eficaces, hay dos reglas esenciales para que la terapia tenga éxito sin peligro para el paciente. La primera es que si los síntomas persisten, sobre todo cuando el medicamento se ha tomado durante una o dos semanas, es necesario notificar al médico para evaluación ulterior. La segunda es que si ocurren signos hemorrágicos, como heces oscuras o alquitranadas, o si aparece material oscuro en los líquidos vomitados ("poso de café"), debe notificarse de inmediato al médico. La evaluación adecuada incluye cambio en el medicamento hasta obtener la eficacia apropiada. La hemorragia puede anticipar la reincidencia o inicio de daño a la mucosa, que a su vez en ocasiones produce hemorragia de peligro de muerte.

Instrucciones para el paciente sobre las fórmulas

Es necesario explicar al paciente las fórmulas, para que el medicamento activo se libere en el momento adecuado y en la cantidad designada para aliviar efectivamente los síntomas.

Las tabletas masticables deben masticarse antes de deglutirse, seguidas de un vaso lleno de agua. Estas tabletas no se fabrican para deglutirse enteras, y la demora en la disolución de la tableta reduce o elimina su eficacia. Las tabletas no clasificadas como masticables y las cápsulas no se mastican cuando se toman con alimentos. El omeprazol se deglute entero, sin masticar, antes de las comidas. Sin embargo, para los pacientes que tienen dificultades para tomar el medicamento, las cápsulas de lansoprazol se abren y su contenido se vacía en puré de manzana.

Las fórmulas de liberación sostenida no se trituran ni mastican, ya que liberan el medicamento durante un periodo específico, para mantener los niveles sanguíneos terapéuticos del mismo.

Las tabletas efervescentes deben disolverse por completo antes de deglutirse. Es necesario que las burbujas hayan desaparecido antes.

Las soluciones hiperosmolares que se usan en las náuseas y el vómito no deben diluirse antes de tomarse, porque el producto ejerce su efecto a través de azúcares concentradas, y la dilución elimina la capacidad del fármaco de producir una respuesta.

El parche transdérmico se coloca en la región de la piel que no esté cubierta con pelo, llagas o cortaduras. En el caso de la escopolamina, se coloca directamente detrás de la oreja. Se indica al paciente que debe lavarse las manos con jabón perfectamente bien después de tocar el parche, ya que el medicamento que se transfiere al parche puede producir dilatación temporal de las pupilas o vista borrosa, si la escopolamina llega a entrar en contacto con los ojos (al frotarlos).

Interacciones antiácidas

Los pacientes que tomarán antiácidos de manera concurrente con otro medicamento GI deben recibir instrucciones claras sobre el régimen de dosis del antiulceroso para evitar incompatibilidad farmacológica. Cuando otro médico (ginecólogo, oftalmólogo) receta el medicamento, se recuerda al paciente que no debe tomar antiácidos sino hasta que consulte al médico (ginecólogo, oftalmólogo) que recetó el medicamento, respecto si éste tiene posibles interacciones o incompatibilidad con el antiácido.

Los antagonistas H_2, sobre todo cimetidina y ranitidina, no se toman con antiácidos. La dosis tendrá que espaciarse durante por lo menos una hora.

El sucralfato se toma sin alimentos, una hora antes de las comidas. Los antiácidos deben usarse dos horas antes o después de la ingestión del sucralfato.

Los antiácidos que contienen magnesio pueden actuar como laxantes y producir diarrea cuando se toman en dosis grandes. Los que contienen aluminio y calcio causan estreñimiento.

Tratamiento contra *H. pylori*

Todos los regímenes de combinación para *H. pylori* requieren que, durante el tratamiento, el paciente tome grandes cantidades de líquido, lo cual no sólo mantiene al fármaco circulando adecuadamente en el sistema, sino que también reduce al mínimo la posibilidad de irritación del esófago interior, sobre todo por el componente de tetraciclina.

Cuando las tetraciclinas forman parte del tratamiento de combinación para erradicar *H. pylori* en mujeres, se les pregunta si toman anticonceptivos orales, ya que las tetraciclinas que se usan de manera concurrente con éstos reducen la eficacia del anticonceptivo. Durante la terapia antibiótica, es necesario aconsejar a las pacientes a utilizar otra forma de protección.

Si el metronidazol forma parte del régimen antibiótico (*Helidac*), se instruye al paciente para que durante el tratamiento evite el alcohol, y esto incluye productos que se expenden sin receta médica y que contienen alcohol, porque al interferir con el mecanismo del alcohol, el metronidazol produce una reacción tipo Antabuse, es decir, náuseas y vómito.

Las sales de bismuto provocan un efecto estético único, ya que oscurecen la lengua durante el tratamiento. Este efecto es temporal y no lesiona al paciente.

Pueden tomarse antiácidos con el lansoprazol.

Efectos adversos comunes

Los antieméticos pueden producir somnolencia y sedación, y alterar el discernimiento.

Debe instruirse a los pacientes para que usen estos medicamentos con precaución cuando conducen, operan equipo o realizan tareas que precisan coordinación y destreza.

También se les indica que eviten el alcohol o los depresores del sistema nervioso central (SNC), debido a que el antiemético puede aumentar la sedación, confusión mental y depresión.

Uso en el embarazo

La Food and Drug Administration (FDA) ha designado todos los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de úlceras o GERD con categoría B o C del embarazo, salvo el **misoprostol**, que recibe la **categoría X**. En términos generales, no hay estudios específicos en que se haya determinado la seguridad de éstos durante el embarazo. La disponibilidad de mucho tiempo y el uso de antiácidos sugieren que con el tratamiento a corto plazo no hay efectos nocivos para el feto. En un estudio reciente en que se dio seguimiento a embarazadas en terapia con cisaprida se concluyó que la exposición a corto plazo no produjo efectos dañinos al feto. La recomendación en el embarazo es usar estos medicamentos sólo cuando se necesitan claramente.

El misoprostol ha recibido la categoría X del embarazo porque causa aborto espontáneo y hemorragia potencialmente peligrosa. Nunca debe ingerirse durante el embarazo, y se aconseja a las pacientes no embarazarse mientras toman este medicamento. Si la paciente se embaraza, se notificará de inmediato al médico.

Salvo la solución de carbohidrato fosforado, no se recomienda en el embarazo el uso de antiemético, ya que la seguridad de uso durante la gestación no se ha determinado en los seres humanos.

Las pacientes que se embarazan mientras reciben terapia de combinación contra *H. pylori* deben notificarlo de inmediato al médico.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Relacione la descripción en la columna izquierda con el término adecuado de la columna derecha.

___ **1.** Sustancia que inhibe la secreción de enzimas digestivas, hormonas o ácido.

___ **2.** Sustancia que causa aborto espontáneo.

___ **3.** Llaga abierta en las membranas o revestimiento de la mucosa.

___ **4.** Que ocurre en la circulación general, y da por resultado distribución a la mayor parte de los órganos.

___ **5.** Medicamento que neutraliza al ácido gástrico.

___ **6.** Célula que produce ácido clorhídrico en la mucosa gástrica.

___ **7.** Abertura en un órgano hueco, como rotura en la pared intestinal.

___ **8.** Cantidad anormalmente elevada de secreción ácida.

___ **9.** Acción que causa la descomposición de las proteínas.

___ **10.** Exceso de HCl en el estómago.

___ **11.** Ácido clorhídrico.

a. abortivo
b. antiácido
c. antisecretor
d. HCl
e. hiperacidez
f. hiperclorhidria
g. parietal
h. perforación
i. proteolítico
j. sistémico
k. úlcera

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Qué factores contribuyen a la formación de úlceras? _____

2. ¿Qué suele estimular la secreción gástrica de enzimas digestivas y ácido? _____

3. ¿En qué difiere el mecanismo de acción del antisecretor del mecanismo de acción del antiácido? _____

4. ¿Cómo difieren los antagonistas de los receptores H_2 de los demás antiulcerosos? _____

5. ¿En qué difieren los antagonistas de los receptores H_2 entre sí? _____

6. ¿Qué ocurriría previsiblemente si se administran prostaglandinas a una mujer embarazada? _____

7. ¿En qué difiere el mecanismo de acción de los inhibidores de la bomba de protones de los antiácidos y el sucralfato? _____

8. ¿Cómo afectan los anticolinérgicos y antiespasmódicos a las secreciones gástricas? _____

9. ¿Todos los antiespasmódicos también son anticolinérgicos? _____

10. ¿En qué difieren los antiácidos sistémicos de los no sistémicos? _____

11. En el tratamiento de úlceras ¿pueden utilizarse antiácidos en conjunto con antisecretores? _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Suponga que trabaja para un médico internista que trata a varios pacientes con úlceras, a muchos de los cuales les ha recetado *Tagamet* o *Zantac*. En los siguientes casos, decida si estos medicamentos son los indicados.
   - **a.** La paciente A toma *Toprol* para la hipertensión. _____
   - **b.** El paciente B toma *Coumadina* para trombosis. _____
   - **c.** El paciente C toma *Valium* para la ansiedad. _____
   - **d.** La paciente D toma *Donnatal* para epilepsia. _____

2. Jimena trabaja en la farmacia del hospital, donde tiene a su cargo verificar los expedientes de los pacientes para identificar problemas potenciales de interacción farmacológica. Ayer revisó la información de los siguientes cuatro pacientes adultos con úlceras, a los cuales se les recomendaron antiácidos. En cada caso, el paciente tomaba otro medicamento que puede afectar la biodisponibilidad del antiácido. Decida, para cada uno de ellos, si debe aumentarse o reducirse la dosis de antiácido debido a interacción farmacológica.
   - **a.** El paciente A toma quinidina para arritmias cardiacas. _____
   - **b.** La paciente B toma penicilina para gingivitis. _____
   - **c.** El paciente C toma *Trinalín* para rinitis alérgica. _____

d. La paciente D toma *INH* para tuberculosis. _____

_____

_____

3. Una paciente de 25 años de edad ha estado tomando periódicamente NSAID para enfermedad inflamatoria crónica de las articulaciones. Su médico decidió iniciar tratamiento con *Cytotec*. ¿Qué se le debe recomendar respecto de embarazarse? ¿Por qué? _____

_____

_____

4. Una mujer llama y pregunta qué es el jarabe de ipecacuana. Una amiga le dijo que debe haberlo en todo hogar en el que hay niños. ¿Qué se le debe decir en relación con la administración de este medicamento?

_____

_____



Conexión en Internet

Hay una maravillosa biblioteca de información disponible en los National Institutes of Health (Institutos Nacionales de Salud) en www.niddk.nih.gov. En el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (Instituto Nacional de Diabetes y de Enfermedades Digestivas y Renales) se proporciona literatura gratuita, artículos en línea e información general para el consumidor, el paciente o el estudiante. En su página principal, haga doble clic en cualquiera de los temas o escriba un término específico en el cuadro de búsqueda. Hay publicaciones disponibles sobre gastritis, GERD, *H. pylori*, úlcera péptica, incluido un *Diccionario de enfermedades digestivas* ("Digestive Disease Dictionary") para ayudar al estudiante a comprender terminología médica. Los NIDDK distribuyen publicaciones a través de la National Digestive Disease Information Clearing House (Centro Distribuidor Nacional de Información sobre Enfermedades Digestivas) y toda la información se encuentra en inglés o español.

Otro sitio de los National Institutes of Health y de la Biblioteca Nacional de Medicina (National Library of Medicine) es *MEDLINEplus health information* ("Información MEDLINEplus sobre salud"). En www.nlm.nih.gov/medlineplus, seleccione la pestaña de *Health Topics* ("Temas de salud") o de *Drug Information* ("Información sobre medicamentos") para obtener artículos sobre temas específicos, como "Sugerencias nutritivas para el tratamiento de las náuseas y del vómito".

Un acceso de información sobre úlceras y vómito se encuentra en el dispositivo de búsqueda de Altavista, en www.altavista.com. En la parte superior de la pantalla, teclee el tema de interés en el cuadro de búsqueda. Intente *Tratamiento de úlceras* y *H. pylori*. Se le proporcionarán más de 13 000 documentos que hablan sobre este tema. Revise los primeros 20 títulos. Note las referencias *Peptic Ulcer Treatment* ("Tratamiento de úlceras pépticas") y *H. pylori-Introduction* y *Acid Suppression (*"Supresión de ácidos") o *H. pylori Eradication-The Choice (*"Erradicación de *H. pylori*: la elección"). Haga clic en el título para leer la información, y para regresar a la lista completa en cualquier momento, presione el botón derecho del ratón y seleccione *Back* ("regresar").

En www.altavista.com teclee *Tratamiento del vómito* en el cuadro de búsqueda y haga clic en *Search* ("Búsqueda"). Encontrará 351 000 documentos. Revise 10 a 20 para ver el promedio de información, desde control del vómito en quimioterapia contra el cáncer hasta gastroenteritis. Al final de cada página hay una línea de botones azules numerados del 1 al 20. Cada uno mostrará los siguientes 20 documentos en pantalla. Al terminar, haga clic en el botón derecho del ratón para seleccionar *Back* o seleccione regresar a la página principal al final de la página actual en pantalla.

Lecturas adicionales

1996. Famotidine-induced delirium in the elderly. *Nurses Drug Alert* 20 (11):81.

Blair, D. 1997. Patient characteristics and life style recommendations in the treatment of gastrointestinal reflux disease. *Journal of Family Practice* 44 (3):266.

Keller, V. E. 1995. Management of nausea and vomiting in children. *Journal of Pediatric Nursing* 10 (5):280.

Podolski, J. L. 1996. Recent advances in peptic ulcer disease. *Helicobacter pylori* infection and its treatment. *Gastroenterology Nursing* 19 (4):128.

Taha, A. S. 1996. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by NSAIDs. *New England Journal of Medicine* 334 (22):1435.

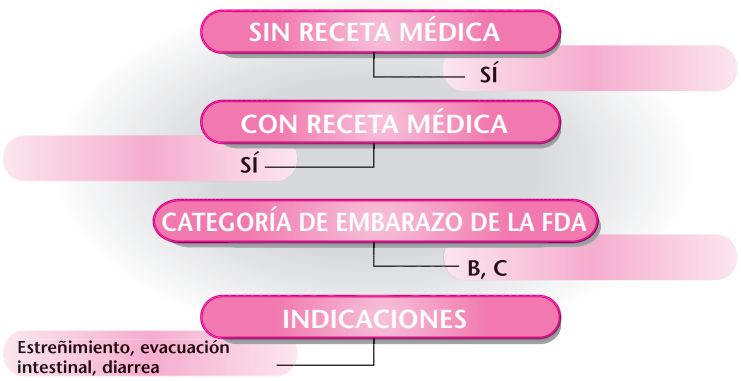
The student is referred to www.findarticles.com to obtain online current articles without the difficulty of finding medical journals. This website provides two types of information: sponsored listings, provided by companies, and published articles, authored by physicians, nurses, and scientists. The articles are usually one to two pages in length and are fully available for on-screen review.

capítulo

34

Medicamentos que afectan la movilidad intestinal

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

adsorbente: sustancia que tiene la capacidad de adherir otras sustancias a su superficie.

catártico: sustancia farmacológica que estimula la defecación.

defecación: proceso de descargar el contenido de los intestinos, por lo general heces.

electrólito: ion en solución (sodio, potasio, cloruro) que permite que ocurra la conducción de impulsos.

emoliente: sustancia que tiene un efecto calmante en las membranas mucosas, o en la piel.

evacuación: proceso de eliminación del material de desecho del intestino.

hernia: protuberancia de un órgano a través del tejido que lo contiene; por ejemplo, el tejido intestinal que sobresale de la cavidad abdominal, o el estómago impulsado hacia el diafragma (hernia de hiato).

hiponatremia: disminución de la concentración normal de sodio en sangre.

hipopotasemia: disminución de la concentración normal de potasio en sangre.



Enfoque del capítulo

En este capítulo se describen los medicamentos que ejercen una acción específica en los intestinos.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo, será capaz de:

- explicar tres acciones de los laxantes para fomentar el movimiento intestinal
- describir dos acciones de los narcóticos en el funcionamiento intestinal
- describir la acción de los adsorbentes y en qué difieren con los narcóticos
- diferenciar entre el efecto laxante simple y la evacuación intestinal
- describir los efectos adversos de los laxantes o antidiarreicos que son extensión natural de su acción terapéutica

ósmosis: proceso en el que el agua se desplaza a través de las membranas, consecutivo al movimiento de iones de sodio.

peristalsis: movimiento característico de los intestinos, en que la contracción y relajación circulares impulsan el contenido intestinal hacia el recto.

INTRODUCCIÓN

Los intestinos realizan principalmente la absorción de las sustancias nutritivas y el agua de la dieta. Las contracciones rítmicas, que reciben el nombre de **peristalsis**, desplazan el contenido intestinal a través de los intestinos. En el colon, o intestino grueso, se absorbe el agua del material digerido que pasa. Por último, este material no puede ser absorbido más y es compactado en la masa fecal. La contracción intestinal empuja a la masa fecal al recto, donde distiende el tejido. La distensión rectal inicia una contracción refleja masiva del intestino grueso (colon y recto) y expulsa las heces a través del ano. Este proceso se conoce como **defecación.**

FUNCIONAMIENTO INTESTINAL

La defecación se encuentra en cierto grado bajo control voluntario. Para iniciar la defecación, se puede aumentar voluntariamente la presión abdominal (pujar) para forzar la contracción y la **evacuación** (eliminación de material de desperdicio) del intestino. Sin embargo, los intestinos son muy sensibles a la tensión emocional o a los cambios en el sistema nervioso. La defecación puede incitarse o inhibirse al estimular las divisiones del sistema nervioso autónomo. La estimulación de las fibras parasimpáticas (colinérgicas) que enervan los intestinos aumenta la movilidad intestinal, en tanto que la estimulación de las fibras simpáticas (adrenérgicas) la reduce.

En ocasiones la movilidad intestinal se altera de manera notable, de modo que el funcionamiento normal del intestino se deteriora. El aumento de movilidad intestinal ocasiona que la masa fecal pase rápidamente a través de los intestinos y hacia el recto. Este aumento de la actividad no permite tiempo adecuado para que se absorba el agua colónica, y el resultado es la defecación frecuente de heces acuosas (diarrea). Por lo contrario, la disminución de la movilidad intestinal permite que la masa fecal permanezca en el colon, de modo que se absorbe el exceso de agua. El resultado es que las heces son más firmes y difíciles de expulsar, y la defecación es menos frecuente. La anormalidad en el funcionamiento intestinal es una característica del estreñimiento.

ANTIDIARREICOS

La diarrea es un síntoma de aumento de la actividad intestinal. La diarrea aguda se relaciona con la producción de heces sueltas en individuos de otro modo sanos. La diarrea crónica, por otra parte, suele acompañarse de pérdida ponderal, debilidad muscular y desequilibrio de **electrólitos**. Si continúa durante mucho tiempo, en las heces líquidas se pierden o eliminan grandes cantidades de agua, sodio, potasio y cloruro. Esta pérdida produce deshidratación y desequilibrio electrolítico. Aunque la diarrea crónica sucede más fácilmente en niños, cualquier persona con salud o nutrición deficiente, sobre todo los ancianos, puede desarrollar los efectos graves de la diarrea crónica.

Causas de diarrea

El aumento de la movilidad intestinal puede obedecer a varios mecanismos (véase el cuadro 34:1). El diagnóstico preciso de la causa subyacente de la diarrea determina la terapia adecuada para aliviar estos síntomas. Por ejemplo, los microorganismos (bacterias, virus o amibas) invaden el tejido gastrointestinal (GI) y causan inflamación e irritación locales. El intestino reacciona y aumenta la movilidad para eliminar los microorganismos nocivos. La diarrea, resultante de una infección, se cura con la administración del antibiótico adecuado. También es posible administrar líquidos y complementos

CUADRO 34:1 Factores que fomentan el aumento de actividad intestinal, resultante en diarrea

FACTORES CONTRIBUYENTES		TRATAMIENTO DE ELECCIÓN
Agentes que aumentan la movilidad intestinal:		
a. Infecciones GI agudas		Antibióticos
Salmonella *Shigella* *Escherichia coli* Virus	*Se encuentran en alimentos contaminados*	
Entamoeba histolytica *Giardia lamblia*	"Diarrea del viajero", se encuentran en agua contaminada	
b. Medicamentos		Reducir o interrumpir el uso del medicamento
Antiácidos Antibióticos Medicamentos autónomos Colchicina Hierro Laxantes		
c. Absorción deficiente de sales biliares		Resina de colestiramina
Aumento de la movilidad intestinal por otros problemas médicos:		
a. Gastroenteritis crónica, causada por Anemia Carcinoma Diabetes Neuropatías b. Colitis, colon irritable, causados por Estrés emocional Trastornos del colon		Antidiarreicos

electrolíticos (por vía oral o IV) para corregir cualquier desequilibrio que se presente durante la infección crónica.

Asimismo, algunos tratamientos farmacológicos también producen diarrea como efecto secundario. Los medicamentos que estimulan al sistema nervioso parasimpático inhiben al sistema nervioso simpático, irritan directamente el intestino o alteran las bacterias intestinales normales (antibióticos de amplio espectro) y ocasionan diarrea. El tratamiento en estos casos consiste en reducir la dosis del medicamento específico, o interrumpir por completo su administración.

Tratamiento de la diarrea simple

Con frecuencia, la diarrea funcional simple se acompaña de hábitos alimenticios deficientes y de tensión emocional. La causa subyacente del aumento de movilidad intestinal puede ser difícil o imposible de determinar. Por consiguiente, el tratamiento de la diarrea leve suele ser sintomático, más que curativo. Los medicamentos que son útiles en el tratamiento de la diarrea no específica incluyen adsorbentes, anticolinérgicos, opiáceos y un derivado narcótico (véase el cuadro 34:2). Estos antidiarreicos disminuyen la movilidad intestinal (anticolinérgicos y opiáceos) o eliminan el irritante intestinal (**adsorbentes**). Los adsorbentes, que incluyen caolina, pectina y sales de bismuto, actúan en el intestino donde forman un complejo con las sustancias irritantes, como bacterias, enzimas digestivas o toxinas, y lo transportan a las heces. Debido a su mecanismo de acción, los adsorbentes también forman complejos con las vitaminas, los minerales y otros medicamentos, con lo cual alteran la absorción sistémica de estas sustancias. Por lo tanto, no es común que con las comidas se administren adsorbentes u otro tipo de medicamentos.

CUADRO 34:2 Medicamentos útiles en el tratamiento clínico de la diarrea

COMPONENTES ACTIVOS	CLASIFICACIÓN	DOSIS PARA ADULTOS
Adsorbentes:		
Subsalicilato de bismuto	OTC	2 tabletas o 30 ml c/30 min a 1 h, hasta ocho dosis en 24 horas
Atapulgito	OTC	2 tabletas después de cada movimiento intestinal, hasta seis dosis al día o 20 ml hasta tres dosis al día
Anticolinérgicos:		
Alcaloides de belladona (varios productos de combinación)	OTC y sin receta médica	Los antidiarreicos que contienen anticolinérgicos en dosis superiores a 0.125 mg requieren receta médica
Derivados narcóticos:		
Difenoxina y atropina	IV	2 tabletas, seguidas de una cada 3 a 4 h, sin exceder de ocho tabletas en 24 horas
Difenoxilato y atropina	V	5 mg, hasta cuatro veces al día
Loperamida	OTC y sin receta médica	4 mg, hasta 8 mg/día
Opiáceos:		
Opio	II	5 a 16 gotas de líquido mezclado en agua, hasta cuatro veces al día
Paregórico	III	5 a 10 ml de solución que contenga 0.4 mg/ml, una a cuatro veces al día

Los opiáceos y los anticolinérgicos reducen la movilidad intestinal mediante dos mecanismos diferentes. Los anticolinérgicos inhiben a los nervios parasimpáticos que controlan el funcionamiento digestivo. Los opiáceos (tintura de opio y paregórico) inducen espasmos (espasmógenos) que disminuyen el movimiento efectivo del intestino delgado y del grueso. Los opiáceos antidiarreicos son productos naturales que contienen una pequeña cantidad de morfina como ingrediente activo.

El nombre químico del paregórico es tintura alcanforada de opio. **No es lo mismo que la tintura de opio**, que también se conoce como láudano. **Aunque tanto el paregórico como la tintura de opio se indican para el tratamiento de la diarrea, estos medicamentos no pueden sustituirse entre sí.** La tintura de opio (10 mg de morfina/ml) contiene 25 veces más morfina que el paregórico (0.4 mg de morfina/ml). La posibilidad de adicción al paregórico es baja, debido a que la concentración de morfina es muy poca y las dosis orales son pequeñas.

Los profesionistas de cuidados de la salud han llamado la atención al peligro que se relaciona con el uso equivocado de tintura de opio, en vez de paregórico. Se han suscitado condiciones de peligro de muerte (depresión respiratoria) e incluso de muerte cuando se ha tomado tintura de opio en vez de paregórico. La Food and Drug Administration (FDA) tiene una división relativamente nueva, el Consejo Coordinador Nacional para Información y Prevención de Errores en Medicamentos (*National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention*) que mantiene una página en Internet sobre seguridad, con objeto de alertar a los profesionales de la salud acerca de los medicamentos que han puesto en peligro la vida de adultos y niños por confusión en nombres de fármacos. El sitio de Internet de la FDA <www.fda.gov/cder/drug/mederrors> presenta un artículo especial sobre seguridad relacionado con la tintura de opio y el paregórico. La dosis antidiarreica de este último en niños es de 0.25 a 0.5 ml/kg de peso corporal de una solución que contenga 0.4 mg/ml. Esta dosis suministra 0.2 mg de morfina al niño (0.5 ml multiplicado por 0.4 mg de morfina/ml en paregórico es igual a 0.20 mg de morfina). Considérese el grave problema que se suscitaría si un niño recibiera por confusión 0.5 ml de tintura de opio (0.5 ml multiplicado por 10 mg de morfina/ml es igual a ¡5 mg de morfina!). Pese a que los niños de corta edad son particularmente vulnerables a la sobredosis por errores en los medicamentos, los adultos también pueden presentar consecuencias graves. El alcohol, los antihistamínicos

y los depresores del SNC incrementan la sedación, somnolencia y depresión respiratoria cuando se toman con opiáceos. Por lo general, en casos de dosis mayores, la tintura de opio produce confusión, convulsiones, fatiga, hipotensión, bradicardia y respiración irregular.

El difenoxilato y la loperamida son derivados narcóticos con propiedades espasmógenas y anticolinérgicas. Debido a que el primero es absorbido en dosis terapéuticas, produce efectos narcóticos débiles, incluida la euforia. La actividad narcótica suele observarse con dosis más elevadas, de hasta 40 a 60 mg. Como antidiarreico, el difenoxilato se administra en combinación con atropina. La atropina reduce la posibilidad de abuso y adicción farmacológica al difenoxilato. Con frecuencia, la diarrea grave se trata con una combinación de difenoxilato y atropina o paregórico. Ambos productos sólo se expenden con receta médica. La difenoxina es el metabolito activo del difenoxilato, que se obtiene en fórmulas de combinación con atropina.

NOTA PARA EL PROFESIONAL DE CUIDADOS DE LA SALUD

Los antidiarreicos no deben utilizarse durante más de unos cuantos días. Es importante mantenerlos fuera del alcance de los niños. Los lactantes y niños de menos de cinco años de edad son muy sensibles a la acción de estos medicamentos, sobre todo a los efectos anticolinérgicos. El mal uso crónico de estos medicamentos puede producir alteraciones graves en el funcionamiento intestinal.

La combinación de difenoxilato y atropina es un medicamento de programa V, y la difenoxina y atropina es un programa IV, porque es más potente que su progenitor. La dosis recomendada de loperamida es de 4 mg, sin exceder los 16 mg al día. Para facilitar el alivio rápido de la diarrea del viajero se ha usado la loperamida en combinación con trimetoprim y sulfametoxazol.

Precauciones y contraindicaciones

La mayor parte de los antidiarreicos son relativamente no tóxicos a los órganos, salvo a los intestinos, porque no se absorben en la circulación general. El estreñimiento es el efecto secundario más frecuente que producen estos medicamentos. En virtud de que el difenoxilato es absorbido en cierto grado, puede producir exantema, mareo, vista borrosa y náuseas. El difenoxilato que se absorbe es metabolizado ampliamente por el hígado a una sustancia activa, el ácido difenoxílico (difenoxina), y a fin de cuentas, el metabolito es eliminado en la orina. Este medicamento no debe administrarse a pacientes con hepatopatía o colitis grave. Los fármacos que inhiben la movilidad intestinal pueden inducir megacolon tóxico. Las dosis tóxicas de difenoxilato tienen el potencial de causar depresión respiratoria y coma, similar a casos de sobredosis con narcóticos.

Las fórmulas que se expenden sin receta médica y que contienen anticolinérgicos no deben usarse en pacientes con glaucoma, ya que al reducir el drenaje de la cámara anterior es posible que aumenten la presión intraocular. De otro modo, la cantidad de anticolinérgico es suficientemente pequeña para evitar la probabilidad de los efectos adversos que suelen relacionarse con estos medicamentos en adultos.

Laxantes y catárticos

Los laxantes y **catárticos** son agentes farmacológicos que estimulan la defecación. Aunque estos términos se usan de manera intercambiable, los laxantes producen un estímulo ligero y suave para la defecación, en tanto que la acción en el intestino de los catárticos es más intensa. Todos los laxantes y catárticos actúan directamente en el intestino para alterar la formación de heces. Sólo hay unas cuantas indicaciones válidas para el uso de laxantes, los cuales se utilizan principalmente para aliviar el estreñimiento y evacuar el intestino antes de cirugía o examen diagnóstico.

El uso clínico aceptado de laxantes y catárticos es para:

- el alivio del estreñimiento por anormalidades no orgánicas, como higiene deficiente, retención voluntaria de las heces, volumen inadecuado de alimento en la dieta y alteraciones emocionales
- evacuación del contenido intestinal por medicación complementaria en el tratamiento de parásitos intestinales (antihelmínticos) y envenenamiento con alimentos o fármacos, y limpieza intestinal antes de un examen radioisotópico, examen de diagnóstico o cirugía
- prevenir el esfuerzo y de este modo evitar la rotura de una **hernia** existente, impedir rotura después de una hemorroidectomía
- prevenir que se esfuerce el paciente con infarto del miocardio

El estreñimiento, un síntoma que se caracteriza por evacuación intestinal infrecuente o difícil, es resultado de varios elementos. Los hábitos higiénicos deficientes, como ignorar el estímulo intestinal para

defecar (distensión rectal) o la retención voluntaria de las heces, puede dar por resultado estreñimiento, igual que las dietas con poca fibra. Los alimentos con bajo contenido de fibra no retienen agua en el intestino, y cuando se digieren, no generan distensión colónica adecuada para iniciar el reflejo de defecación en intervalos periódicos. La ansiedad, el temor y otros cambios emocionales también inducen el estreñimiento al alterar el control parasimpático de los intestinos. Las situaciones de tensión también reducen la movilidad intestinal. Todos estos factores ocasionan que las heces sean secas y duras, y difíciles de expulsar.

Los laxantes se utilizan para facilitar la defecación sin esfuerzo, tensión o dolor. Su uso es de especial importancia en el paciente con hemorroides o hernias, o en el que ha sufrido un infarto del miocardio. Por lo general, la resistencia a la defecación se sobrepone mediante el aumento voluntario de presión abdominal (esfuerzo de defecación). Sin embargo, este incremento de la presión afecta la carga al corazón o la rotura de una hernia o de hemorroides existentes.

NOTA PARA EL PROFESIONAL DE CUIDADOS DE LA SALUD

La fenolftaleína se retiró recientemente de los productos, por consideraciones de seguridad. Los productos expedirán una nueva forma laxante. *Ex-Lax* ahora contiene sena en vez de fenolftaleína.

Los catárticos estimulantes pueden producir deshidratación y cambios electrolíticos (**hipopotasemia** —disminución de potasio— o **hiponatremia** —disminución de sodio—) si se usan con demasiada frecuencia. Las fórmulas con sena generan una respuesta de tal intensidad, que pueden acompañarse de calambres abdominales (retortijones) o náuseas.

Mecanismo de acción

Los laxantes se clasifican de acuerdo con su mecanismo de acción, que incluye estimulantes, agentes inflamatorios, laxantes osmóticos (salinos) y emolientes (véase el cuadro 34:3). Los laxantes estimulantes irritan directamente el revestimiento de la mucosa intestinal. Además de la irritación, se libera histamina, que estimula la movilidad intestinal.

Los agentes inflamatorios son fibras o granos naturales que permanecen en el intestino, absorben agua y se expanden (se inflan). El agua que se retiene ablanda las heces, en tanto que la acción de inflado distiende el recto e inicia la defecación. Los laxantes osmóticos, o salinos, son una mezcla de sales de sodio y de magnesio. Estos iones atraen agua (**ósmosis**), que causa la formación de heces más líquidas. La lactulosa es una combinación de azúcares (galactosa, fructosa) que fomenta la misma acción, por la cantidad de sodio que se relaciona con las moléculas no absorbibles de azúcar. La solución de polietilenglicol y electrólitos (*polyethylene glycol-electrolyte solution*, PEG-ES) es no absorbible, y contiene sulfato de sodio que actúa de manera similar para estimular la evacuación intestinal completa y cabal.

Los **emolientes** son laxantes que operan en las heces para permitir que en la masa fecal penetre agua. La naturaleza aceitosa de estos laxantes facilita el desplazamiento de las heces por el recto.

Vía de administración

La mayor parte de los laxantes se administra por vía oral. El inicio de acción por esta vía varía de seis a 36 horas, salvo por los agentes osmóticos, que comienzan a funcionar al cabo de 0.5 a 2 h.

Algunos laxantes se administran por vía rectal, como supositorios o enemas (véase el cuadro 34:3). La administración como enema (tradicionalmente, líquido tibio que se inyecta por vía rectal) tiene inicio de acción al cabo de cinco a 60 minutos. Por consiguiente, las enemas se prefieren para la limpieza intestinal antes de cirugía o de examen diagnóstico. Algunas fórmulas se consideran evacuantes intestinales por su capacidad de vaciar el intestino rápida y cabalmente antes de un procedimiento, como el examen GI. La evacuación intestinal tiene éxito sobre todo si el paciente ha ayunado 3 o 4 h antes de recibir el laxante. A menudo los pacientes reciben las fórmulas intestinales la tarde previa al examen GI, con instrucciones de abstenerse de comer, salvo líquidos claros, hasta que se complete el procedimiento.

Efectos adversos

Algunos laxantes son absorbidos cuando se administran por vía oral, y por consiguiente ocasionan efectos sistémicos, como los laxantes osmóticos y la fenolftaleína. Los iones de sodio y de magnesio que se absorben de los laxantes osmóticos se eliminan por los riñones. Sin embargo, el aumento de la carga de sodio puede ser nocivo en personas con deterioro del funcionamiento renal, edema o insuficiencia cardiaca congestiva. Asimismo, en pacientes sensibles o debilitados, el exceso de iones de magnesio deprime al sistema nervioso central (SNC) y el funcionamiento muscular. Los laxantes osmóticos no son medicamentos inofensivos, ya que causan que se pierdan cantidades grandes de agua en las heces, y de ahí la posibilidad de deshidratación por el uso excesivo de estos fármacos.

CUADRO 34:3 Laxantes que se expenden sin receta médica*

CLASE	COMPUESTOS ACTIVOS	DOSIS DE ADULTO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Evacuantes intestinales	Solución de polietilenglicol y electrólitos (PEG-ES)	4 L antes del examen GI, 240 ml cada 10 min	Solución oral
	Extracto de sena	Según instrucciones	Oral, tabletas, líquidos, supositorios rectales
Emolientes	Aceite mineral	5 a 45 ml	Oral, líquidos
Laxantes osmóticos (salinos)	Hidróxido de magnesio	30 a 60 ml	Oral, suspensión
	Citrato de magnesio	1 vaso	Oral, líquidos
	Bifosfato de sodio y fosfato sódico	118 ml	Rectal, líquidos
Oral, jarabe	(galactosa, fructosa)	Lactulosa	15 a 60 ml
	Solución de polietilenglicol y electrólitos (PEG-ES)	(ver evacuantes intestinales)	
Estimulantes	Bisacodil	5 a 15 mg uno diario, supositorio (10 mg) uno diario	Oral, tabletas Supositorios rectales
	Aceite de ricino	45 a 60 ml	Oral, líquidos
	Fórmulas de sena	10 a 15 ml	Oral, líquidos
		2 tabletas	Oral, tabletas
Ablandadores de heces	Docusato sódico	50 a 500 mg, aumentar el consumo de líquidos	Oral, 1 a 4 tabletas o cápsulas
	Docusato cálcico	240 mg diarios	Oral, cápsulas
Agentes inflamatorios	Salvado, policarbofilo	2 tabletas (de 1 g) qid	Oral, tabletas
	Ciruelas pasa	6 a 12 ciruelas pasa	—
	Psyllium hidrofílico	1 cucharadita, hasta qid, en 24 ml de líquido	Oral, suspensión
Mezclas	Aceite mineral e hidróxido de magnesio	5 a 45 ml al acostarse, con 24 ml de líquido	Oral, líquidos
	Celulosa de carboximetil y docusato sódico	1 a 2 tabletas/cápsulas al acostarse	Oral, tabletas, cápsulas
	Concentrado de sena y docusato sódico	1 a 2 tabletas al acostarse	Oral, tabletas
Supositorios que liberan CO_2	Bicarbonato de sodio y bitartrato de potasio	1 al acostarse	Supositorios

* No es una lista exhaustiva de las fórmulas existentes.

Precauciones y contraindicaciones

Los laxantes deben tomarse con líquidos claros. Por lo general se recomienda un mínimo de 24 ml de agua. El uso crónico (mal uso) de laxantes da por resultado colon catártico o dependencia al laxante. El primero es un estado en que los intestinos no responden a la estimulación fisiológica (pérdida del tono intestinal), y se requiere del uso diario de catárticos para producir defecación. Aunque alivian el estreñimiento, los laxantes nunca deben usarse para tratar el estreñimiento ocasionado por obstrucción intestinal (tumor).

NOTA PARA EL PROFESIONAL DE CUIDADOS DE LA SALUD

Los laxantes y catárticos nunca deben tomarse por mucho tiempo. Por otra parte, se contraindican por completo en personas que tengan náuseas, vómito, apendicitis o dolor abdominal no diagnosticado.



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Los medicamentos que afectan el conducto GI se expenden ampliamente sin receta médica y son el pilar cultural de la automedicación en ancianos. A menudo toma algunos días para que se demuestre el efecto terapéutico total, y mientras tanto, es posible que el paciente haya tomado el medicamento con más frecuencia, sin líquidos suficientes para permitir que el conducto GI coopere. Para mantener el funcionamiento normal intestinal es esencial seguir una dieta adecuada con fibra, frutas y vegetales, un consumo adecuado de líquidos diariamente (hasta 10 vasos [8 onzas]) y hacer ejercicio.

Instrucciones para el paciente

Debe recordarse al paciente que el medicamento se toma con un vaso lleno de agua o jugo de frutas. Este último disfrazará el sabor de los medicamentos de sabor amargo.

La pigmentación de la orina se manifiesta con laxantes de cáscara sagrada y sena.

Los antidiarreicos deben mantenerse fuera del alcance de los niños, ya que la ingestión accidental puede causar depresión respiratoria.

En adultos, es posible que las dosis terapéuticas ocasionen mareo o somnolencia, que puede alterar la coordinación y la agudeza mental que se requieren para operar vehículos o maquinaria.

Administración del medicamento

El bismuto debe evitarse antes de procedimientos radiológicos GI porque es radiopaco y puede impedir la radiografía.

Pese a que los laxantes que no requieren receta médica toman más de un día para ejercer un efecto adecuado, los productos que se recomiendan para evacuación intestinal antes de un procedimiento o examen de diagnóstico surten rápidamente su efecto, por lo general al cabo de una hora. Es necesario aconsejar al paciente que tome el medicamento, de modo que no se interrumpan sus actividades planeadas y el sueño.

Interacciones del producto

Los productos que contienen bisacodil no deben tomarse a la hora de ingerir antiácidos o leche, porque su cubierta entérica se disolverá y esto producirá irritación gástrica.

El docusato sódico no debe tomarse con aceite mineral, por el potencial de que se incremente la absorción del aceite mineral, el cual debe tomarse sin alimentos.

El citrato de magnesio se refrigera para retener su potencia y palatabilidad.

Notificar al médico

Estos medicamentos no deben usarse en caso de náuseas, vómito o dolor abdominal. Es importante notificar al médico si hay hemorragia rectal, calambres musculares, debilidad o mareo.

Los laxantes no deben continuarse por más de una semana, a menos que sea bajo la supervisión del médico. El estreñimiento que no se alivia debe informarse al médico para evaluación ulterior.

Los antidiarreicos no deben tomarse durante más de dos días aun cuando persista la diarrea, y es necesario notificar al médico para recibir evaluación.

Uso en el embarazo

Los medicamentos de esta clase han sido designados por la FDA en la categoría B o C del embarazo o NR (*not rated* [sin clasificación]). El aceite de ricino no debe tomarse durante el embarazo por el potencial de acción irritante para inducir el parto. Los otros productos sólo deben tomarse durante el embarazo cuando hay indicación clara para su uso, después de consultar al médico.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Cuál es la diferencia entre laxantes y catárticos? _____

2. Proporcione la definición de *peristalsis*. _____

3. ¿Qué es una hernia? _____

4. Proporcione la definición de *adsorbentes*. _____

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Cómo se ve afectado el proceso de defecación por el control voluntario y el sistema nervioso autónomo?

2. ¿Qué es diarrea? ¿Cuáles son las consecuencias de la diarrea crónica y aguda? _____

3. ¿Cómo se produce la diarrea? _____

4. ¿Qué medicamentos se utilizan para el tratamiento de la diarrea simple? _____

5. ¿En qué difieren los antidiarreicos adsorbentes de los opiáceos? _____

6. ¿Cuál es el mecanismo de acción del difenoxilato? _____

7. ¿En qué casos se usan los laxantes? _____

8. ¿Cuáles son los diversos tipos de laxantes? ¿En qué difieren entre sí? _____

9. ¿Por qué los laxantes osmóticos son potencialmente peligrosos? _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Suponga que trabaja como asistente de un médico en el departamento de salud del condado, en un área rural. ¿Qué recomendaría a cada uno de los siguientes pacientes con diarrea, en la clínica donde trabaja?
   - **a.** La paciente A piensa que comió algo "que estaba un poco pasado". _____
   - **b.** El paciente B salió a cazar venados y bebió agua de un río en el bosque. _____
   - **c.** El paciente C está tomando antibiótico para una infección de las vías urinarias. _____
   - **d.** La paciente D tiene síndrome de intestino irritable. _____
2. Suponga que trabaja en una línea telefónica de urgencias para trastornos alimenticios. Convenza a las siguientes dos personas de la gravedad que implica el abuso de laxantes.
   - **a.** La paciente A es anoréxica y extremadamente baja de peso. Come muy poco, hace mucho ejercicio y toma laxantes casi diario, porque sin éstos sólo tiene un movimiento intestinal cada dos a tres días, y eso la hace sentir obesa. _____
   - **b.** La paciente B es bulímica y tiene peso promedio. Casi todos los días se atasca de enormes cantidades de alimento y después se purga, vomitando y tomando laxantes. Toma laxantes porque no siempre puede inducir el reflejo de arqueo después de forzarse a vomitar tantas veces, y no puede tolerar la idea de que todos esos alimentos se conviertan en grasa corporal. _____



Conexión en Internet

Hay varios sitios de Internet que proporcionan información sobre trastornos gastrointestinales, como www.about.com. En la página principal, teclee *Constipation Treatment* ("Tratamiento para el estreñimiento") en el cuadro de búsqueda, y se presentarán temas que van desde causas del estreñimiento en lactantes y ancianos, hasta vínculos directos a artículos sobre opciones terapéuticas. O teclee *Diarrhea Treatment* para obtener información como "El adulto promedio tiene diarrea cuatro veces al año. Las siguientes son cosas que debe recordar si le suceden a usted".

La Asociación Gastroenterológica de Estados Unidos proporciona lineamientos para la evaluación y tratamiento del estreñimiento en www.guideline.gov/FRAMESETS/guideline.

Los **laxantes** estimulantes que se usan para el tratamiento del estreñimiento, antes de exámenes rectales o intestinales o de cirugía, se describen en www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/medmaster/a601112.html.

Lecturas adicionales

Arce, D. A. 2002. Evaluation of constipation. *American Family Physician* 65:2283.

Sauderlein, G. 1995. Mechanical bowel preparation in review. MEDSURG *Nursing* 4 (4):267.

Stewart, E. A. 1997. A strategy to reduce laxative use among older people. *Nursing Times* 93 (4):35.

White, T. 1995. Dealing with constipation in terminal illness. *Nursing Times* 91 (14):57.

Williams, C. M. 2002. Using medications appropriately in older adults. *American Family Physician* 66:1917.

Yuan, C. S. 2000. Treatment of constipation in chronic methadone users. *Journal of the American Medical Association* 283:367.

parte

8

FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA ENDOCRINO

Capítulo 35

Introducción al sistema endocrino

Sistema endocrino
Usos de las hormonas

Capítulo 36

Esteroides suprarrenales

Glucocorticoides
Mineralocorticoides
Consideraciones especiales
Interacciones farmacológicas

Capítulo 37

Hormonas gonadales y anticonceptivos orales

Hormonas sexuales femeninas
Hormonas sexuales masculinas (andrógenos)
Impotencia

Capítulo 38

Medicamentos que afectan a las glándulas tiroides y paratiroides y la degeneración ósea

Funcionamiento, farmacología y trastornos tiroideos
Hormonas paratiroideas

Capítulo 39

Hormonas pancreáticas y medicamentos antidiabéticos

Función endocrina del páncreas
Diabetes mellitus
Tratamiento de la diabetes

Capítulo 40

Hormonas de la hipófisis posterior y otros fármacos que afectan al músculo uterino

Diabetes insípida
Fármacos que afectan el músculo uterino
Tocolíticos

capítulo

35 Introducción al sistema endocrino

Enfoque del capítulo

En este capítulo se describen los órganos y las glándulas que secretan sustancias directamente en el torrente sanguíneo para controlar el crecimiento o la reparación de los tejidos. También se describe el tratamiento de reemplazo hormonal para la deficiencia adenohipofisiaria de la hormona del crecimiento.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar el capítulo, será capaz de:

- describir el funcionamiento básico de una hormona
- explicar en qué difiere la secreción endocrina de las secreciones de los neurotransmisores en las sinapsis
- describir las funciones endocrinas del hipotálamo
- mencionar tres grupos de hormonas que controlan el funcionamiento endocrino

Términos clave

cretinismo: estado en que se inhibe el desarrollo del cuerpo y del cerebro.

enanismo: estado en que los individuos son particularmente de baja estatura (menos de 1.20 m) y que suele acompañarse de dimensiones largas desproporcionadas del hueso con respecto al torso, pero con agudeza mental normal.

endocrina: glándula que secreta sustancias directamente a la sangre.

gigantismo: estado en que el cuerpo, o cualquiera de sus partes, es más grande que lo normal.

hormona: sustancia que se produce en un órgano y que se secreta directamente en la circulación para ejercer sus efectos a una ubicación distante.

órgano blanco: tejido específico en el que la hormona ejerce su acción.

somatotropina: tipo de hormona general que regula el crecimiento y mantenimiento de todos los tejidos corporales.



INTRODUCCIÓN

Los dos principales sistemas del cuerpo que funcionan para regular a otros son el sistema nervioso y el sistema endocrino. El primero regula la actividad al conducir impulsos nerviosos a varios órganos. Estos impulsos viajan rápidamente por vías específicas para producir sus efectos. La respuesta a la estimulación nerviosa es rápida, y la duración de acción, corta. Un ejemplo de esto sería la contracción del músculo esquelético.

Sistema endocrino

El sistema endocrino está formado por glándulas localizadas en todo el cuerpo. Las glándulas **endocrinas** no tienen conductos, porque liberan las sustancias químicas directamente en el torrente sanguíneo. Estas sustancias químicas se conocen como **hormonas**, las cuales estimulan varios tejidos del cuerpo, aumentando el nivel de actividad. A diferencia de la estimulación del sistema nervioso, la estimulación por parte de las hormonas tiene inicio más lento y duración más larga. Las hormonas se desplazan por la sangre y llegan a la mayor parte de los tejidos. Sin embargo, algunas de ellas sólo afectan a ciertos tejidos u órganos. El término **órgano blanco** o **afectado** se utiliza para describir el órgano que es sensible a los efectos de una hormona particular. Los órganos blanco tienen en sus membranas receptores hormonales específicos. Cuando una hormona se adhiere a sus receptores se produce el efecto hormonal.

Usos de las hormonas

La deficiencia de cualquier hormona origina varios estados de enfermedad característicos. En niños, por ejemplo, la ausencia de hormona del crecimiento (somatotropina) produce **enanismo**, en tanto que la ausencia de hormona tiroidea produce **cretinismo**. Hay dos principales usos terapéuticos para las hormonas. En caso de deficiencia hormonal, se proporciona la hormona faltante en tratamiento de reemplazo para desempeñar una función fisiológica normal. Por otra parte, en ciertos estados patológicos (inflamación crónica), varias hormonas producen efectos útiles cuando se administran en dosis grandes. En estas situaciones, las hormonas actúan farmacológicamente. El énfasis principal en este capítulo recae en el tratamiento de varios estados patológicos. En los siguientes capítulos se describirá cada glándula endocrina, pero en éste, que es introductorio, se hará referencia a los efectos de la hormona del crecimiento.

A menudo designada "glándula maestra" del sistema endocrino, la hipófisis controla a muchas otras glándulas. Se localiza en el cerebro, está adherida a la base del hipotálamo y está conformada por dos lóbulos: el anterior (adenohipófisis) y el posterior (neurohipófisis). Cada lóbulo contiene una cantidad de hormonas que pueden liberarse en la circulación general.

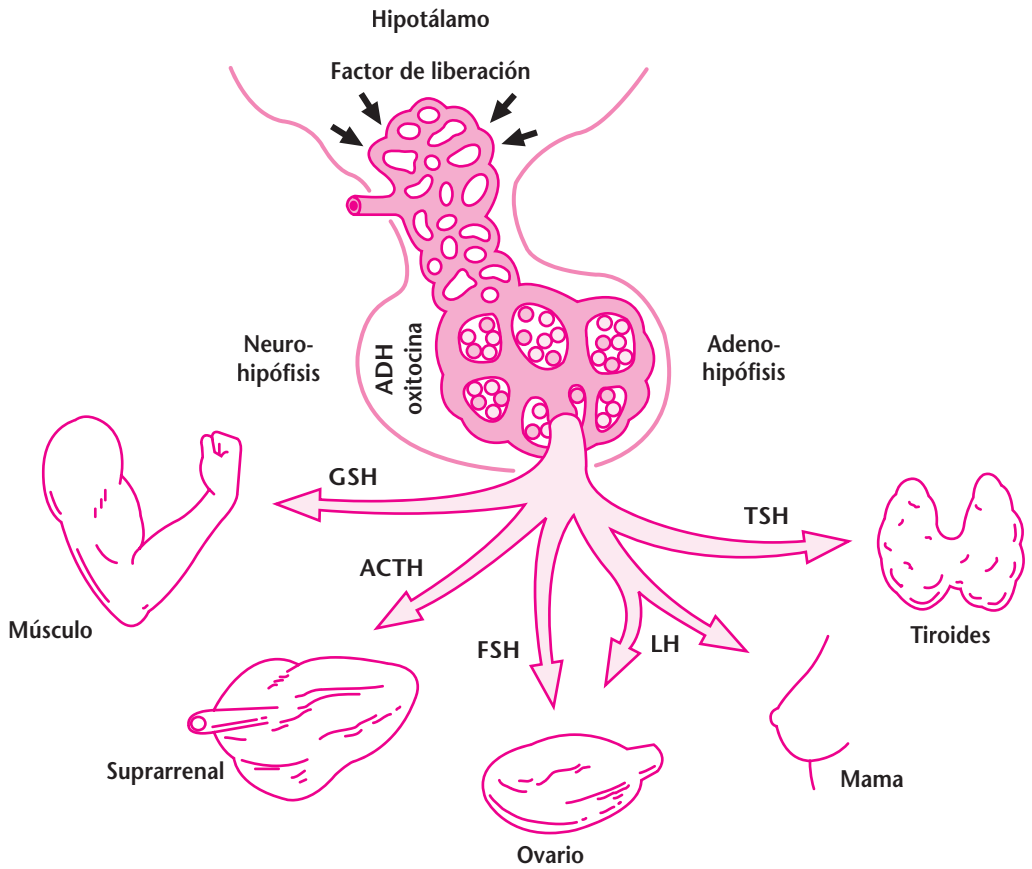
Una de las funciones del hipotálamo es controlar la actividad de la hipófisis. Cada lóbulo de la hipófisis se controla de manera diferente. El hipotálamo y el lóbulo anterior de la hipófisis están conectados mediante pequeños vasos sanguíneos que reciben el nombre de sistema portal. Los factores de liberación estimulan la secreción de las hormonas que se producen en el lóbulo anterior. Estas hormonas del lóbulo anterior reciben el nombre de hormonas trópicas, las cuales son liberadas en la circulación general para controlar las actividades de las demás glándulas endocrinas.

El hipotálamo también produce hormonas, que están presentes en el lóbulo posterior de la hipófisis. Estas hormonas, la oxitocina y la hormona antidiurética (*antidiuretic hormone* ADH), conducen axones nerviosos (transporte axonal) al lóbulo posterior, donde son almacenados hasta que se necesitan. La secreción de las hormonas de la hipófisis posterior es controlada por reflejos nerviosos (véase el capítulo 39). En la figura 35:1 se ilustra la relación entre el hipotálamo y la hipófisis.

Hormonas adenohipofisiarias

La principal función de las hormonas adenohipofisiarias es regular las actividades de otras glándulas endocrinas. A excepción de la hormona del crecimiento, cada una de estas hormonas estimula una glándula endocrina específica. En el cuadro 35:1 se presenta una lista de las hormonas del lóbulo anterior de la glándula hipófisis y los órganos que son afectados.

FIGURA 35:1 Hormonas relacionadas con la hipófisis



(ACTH = hormona adrenocorticotrópica; ADH = hormona antidiurética; FSH = hormona estimulante del folículo; GSH = hormona estimulante del crecimiento; LH = hormona luteinizante; TSH = hormona estimulante de la tiroides)

CUADRO 35:1 Hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis y sus funciones

HORMONAS ADENOHIPOFISIARIAS	ÓRGANO BLANCO	EFECTO
Hormona estimulante del crecimiento (GSH)	Todos los tejidos corporales	Estimula el crecimiento y la reparación
Hormona estimulante del tiroides (TSH)	Glándula tiroidea	Estimula la producción y liberación de tirotoxina
Hormona adrenocorticotrópica (ACTH)	Corteza suprarrenal	Estimula la producción y secreción de cortisol
Hormona estimulante de los folículos (FSH)	Gónadas masculinas y femeninas	Estimula el desarrollo de espermatozoides y óvulos
Hormona luteinizante (LH)	Gónadas masculinas y femeninas	Controla la producción de hormonas sexuales
Prolactina	Glándulas mamarias	Producción de leche

La hormona del crecimiento (**somatotropina**) o GH (*growth hormone*) se describe como una hormona general que regula el crecimiento y el mantenimiento de todos los tejidos del cuerpo. La hormona del crecimiento se relaciona con elevaciones de la glucosa y los niveles de ácidos grasos para la actividad celular. La falta de esta hormona en niños produce **enanismo,** en tanto que el exceso de hormona ocasiona **gigantismo**. En casos de enanismo sospechado, el principal uso farmacológico de la hormona del crecimiento es en la terapia de reemplazo.

Inicialmente, el aporte de hormona humana del crecimiento estaba notablemente limitado. La National Pituitary Agency (*Agencia Hipofisiaria Nacional*) controlaba la obtención y distribución de la GH que se extraía de tejidos de cadáveres humanos. En ocasiones, los cadáveres se relacionaron con la transmisión de virus a los pacientes receptores de la hormona. Sin embargo, por fortuna se dispone de biotecnología recombinante de DNA, y en la actualidad la hormona del crecimiento se obtiene como una hormona de polipéptido purificado. La secuencia de aminoácidos de la somatotropina (*Humatrope*) es idéntica a la de las hormonas que produce la hipófisis humana. El Somatrem (*Protropin*) es otro producto recombinante que tiene uno o más aminoácidos que la somatotropina, pero genera el mismo espectro de actividad fisiológica.

Indicación clínica

La indicación actual para estos productos es el tratamiento a largo plazo de niños con crecimiento insuficiente, debido a falta de secreción endógena adecuada de hormona del crecimiento. La hormona se reconstituye de un polvo antes de inyectarse por vía IM o SC tres veces a la semana.

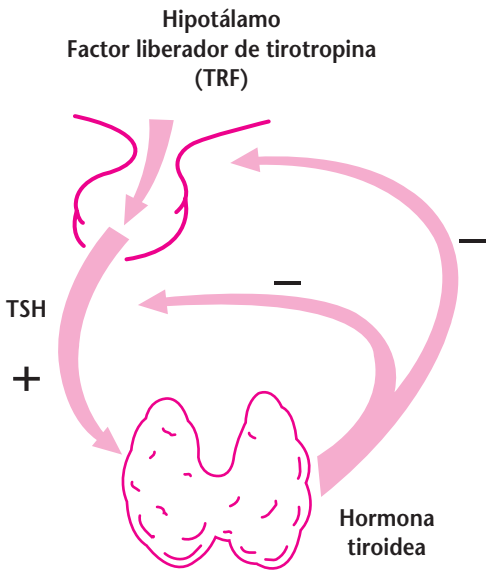
Efectos adversos

Los efectos adversos que se relacionan con el uso de la hormona del crecimiento son una ampliación de la acción fisiológica normal. Es posible que ocurran cambios en el nivel de azúcar en la sangre (hipoglucemia o hiperglucemia), congruentes con fluctuaciones en la insulina. Se ha informado de cefalea, debilidad muscular y edema pasajero. Algunos pacientes desarrollan anticuerpos a la hormona exógena, pero éstos no afectan los efectos benéficos del crecimiento.

Regulación de la secreción hormonal

Los tres grupos de hormonas que en realidad controlan el sistema endocrino son: los factores de liberación (hipotálamo), las hormonas trópicas (lóbulo anterior) y las hormonas de cada una del resto de las glándulas endocrinas. El mecanismo que controla la liberación de estas hormonas recibe el nombre de retroalimentación negativa. En la figura 35:2 se ilustra este concepto, usando la glándula tiroidea como ejemplo. El factor de liberación tiroideo estimula la liberación de hormona estimulante del tiroides (*thyroid-stimulating hormone*, TSH), que a su vez estimula a la glándula tiroidea para liberar su hormona, la tiroxina. A continuación, la concentración de tiroxina en la sangre se incrementa, y cuando esta concentración se eleva sobre su nivel normal, se inhibe la secreción ulterior del factor de liberación y de la TSH. En consecuencia, se mantienen niveles normales de varias hormonas en la sangre.

FIGURA 35:2 Retroalimentación negativa en el control hormonal de la glándula tiroides



Pruebas diagnósticas para el funcionamiento anormal de la adenohipófisis

Para valorar si el funcionamiento de la adenohipófisis es adecuado, se analiza la concentración en suero de la hormona de crecimiento o de la TSH. La secreción de GH y TSH sigue un patrón diurno, de modo que los tejidos disponen del nivel óptimo de la hormona en sangre en el estado de vigilia activo. Por lo general, para evaluar el funcionamiento de la hipófisis y de la glándula blanco se obtienen muestras de sangre entre las 6:00 y las 8:00 AM. Si los niveles séricos de las hormonas se encuentran dentro de los niveles normales (TSH 0 a 15 μIU/ml; GH 0 a 16 ng/ml, el máximo varía 3 ng/ml en varones, 10 ng/ml en mujeres y 16 ng/ml en niños), significa que la adenohipófisis y la glándula tiroidea están funcionando normalmente. La TSH en suero se elevaría fuera de los límites normales si la glándula tiroidea no estuviese produciendo tiroxina (retroalimentación hormonal).

Debido a que el límite normal de estas hormonas incluye "0" o "niveles no detectables", la deficiencia relacionada con el funcionamiento de la adenohipófisis debe evaluarse adicionalmente, junto con el perfil clínico del paciente. La evaluación ulterior quizás incluya estimulación de la adenohipófisis para provocar secreción de hormona del crecimiento y de TSH antes de que se obtenga la muestra de sangre temprano por la mañana. La Prueba de Reto de TRH es un ejemplo de prueba de provocación para el funcionamiento tiroideo. Consiste en inyectar hormona liberadora de tirotropina (*thyrotropic-releasing hormone*, TRH) por vía IV, para posteriormente extraer sangre a los 5, 10, 20 y 60 minutos posteriores a la inyección. La concentración de TSH de las muestras sanguíneas se analiza para determinar si hubo elevación repentina de esta hormona en respuesta a la estimulación de la TRH. La observación de una espiga confirma el funcionamiento normal de la adenohipófisis. Si el nivel de TSH no aumenta o permanece indetectable, indica disfunción hipofisiaria. Nota: si el paciente presenta exceso de secreción de la hormona tiroidea (tirotoxicosis), debe inhibirse la secreción endógena de TSH mediante retroalimentación hormonal. En consecuencia, si a un paciente con tirotoxicosis se le inyecta TRH, no aumentará el nivel de hormona estimulante del tiroides.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Mencione cuáles son las diferencias entre enanismo, gigantismo y cretinismo. _____

2. ¿Qué es una hormona? _____

3. Defina *órgano blanco* o *afectado*. _____

4. ¿Qué es la GH? _____

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas.

1. ¿Cuáles son los principales usos de las hormonas en el tratamiento médico? _____

2. ¿Por qué se conoce la hipófisis como "glándula maestra"? _____

3. ¿Cuál es la función del hipotálamo en el sistema endocrino? _____

4. ¿Qué sustancias se producen en el hipotálamo? _____

5. ¿Dónde se producen las hormonas trópicas? Proporcione dos ejemplos de hormona trópica. _____

6. ¿Cuáles son las funciones de la hormona del crecimiento? _____

7. ¿Cómo llegan los factores de liberación a la adenohipófisis? _____

8. ¿Cuál es la función de los factores de liberación? _____

9. Explique el concepto de retroalimentación negativa en el control de la secreción hormonal. _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Como asistente en un laboratorio del hospital, explique al paciente por qué debe recibir una inyección antes de que se le extraiga sangre para evaluar el funcionamiento tiroideo.

2. Explique por qué es necesario usar una prueba de provocación para evaluar una deficiencia en el funcionamiento hipofisiario.



Conexión en Internet

En www.endocrineweb.com se encuentra información general para instruir a los pacientes y sus familiares sobre el sistema endocrino. Hay más de 120 páginas muy detalladas, pero fáciles de comprender, sobre la enfermedad endocrina, problemas hormonales y opciones terapéuticas. Todas las páginas fueron escritas por médicos que tratan estas enfermedades. La página principal de trastornos endocrinos conecta a cada glándula endocrina como el punto común para toda la Familia Endocrina de Sitios en Internet, además de proporcionar un panorama rápido de cada sección de este sitio tan grande.

Otro sitio excelente se encuentra en www.drkoop.com. En la página principal, seleccione entre los temas de la columna izquierda *Health Encyclopedia* ("Enciclopedia de la salud"). A continuación elija *Special Topics* ("Temas especiales") y escriba la letra E. Se presentará una amplia lista de estados clínicos. Al hacer doble clic en *Endocrine*, tendrá acceso a excelentes ilustraciones a color, y explicaciones en lenguaje sencillo sobre el sistema endocrino.

Lecturas adicionales

Cadoff, J. 1997. Your hormones. *Parents Magazine* 72 (5):39.

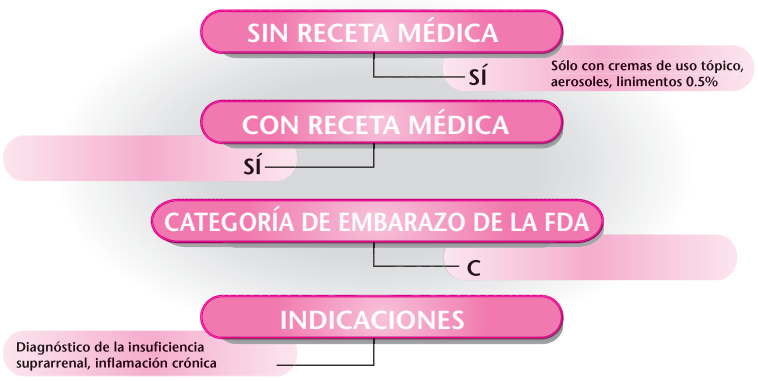
Kase, L. M. 1997. How hormones rule your moods. *American Health for Women* 16 (4):54.

capítulo

36

Esteroides suprarrenales

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

catabolismo: proceso en el que los compuestos complejos se transforman a moléculas más simples; por lo general se asocia a liberación de energía.

esteroide: miembro de una gran familia de sustancias químicas (hormonas y fármacos) que tienen una estructura similar a la cortisona (ciclopentano-α-fenantreno tetracíclico).

glucocorticoide: esteroide producido en la corteza suprarrenal (o fármaco sintético) que influye directamente en el metabolismo de carbohidratos e inhibe el proceso inflamatorio.

lisosoma: parte de la célula que contiene enzimas capaces de digerir o destruir tejidos o proteínas.

mineralocorticoide: esteroide producido en la corteza suprarrenal que influye directamente en el metabolismo del sodio y el potasio.

preparación de depósito: preparación de un fármaco, por lo general para aplicación intramuscular o subcutánea, que tiene como fin su liberación lenta desde el sitio de la inyección, para que se prolongue la duración de acción.



Enfoque del capítulo

En este capítulo se describen las sustancias que contribuyen a la respuesta que el cuerpo tiene naturalmente a las lesiones, en particular al daño tisular. Se explica cómo estas sustancias producen efectos fisiológicos importantes en el riñón, como la captura de iones de sodio excretados y la conservación de la glucosa en los músculos, que funciona como combustible. Los esteroides suprarrenales se encuentran normalmente en el cuerpo, pero si su uso exógeno es constante, se produce un estado de dependencia.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar este capítulo, será capaz de:

- identificar las dos principales clases de esteroides
- describir la acción de los esteroides en los procesos inflamatorios
- describir la acción principal de los esteroides en los túbulos renales
- describir tres efectos adversos asociados al uso crónico (o sistemático) de esteroides

terapia de reemplazo: administración de una sustancia que originalmente producía el cuerpo y que ya no la elabora en cantidad adecuada para mantener una función normal.

trópico: que tiene afinidad por el órgano mencionado; por ejemplo, suprarrenotrópico.

INTRODUCCIÓN

Las glándulas suprarrenales se localizan en la parte superior de cada riñón. Tienen una región interna, conocida como médula suprarrenal, y otra externa, denominada corteza. La médula, que es parte del sistema nervioso simpático, secreta catecolaminas con la activación simpática. La corteza está compuesta por tres capas tisulares separadas. Cada capa libera una o más hormonas que tienen funciones importantes y se muestran en el cuadro 36:1. Las hormonas de la corteza suprarrenal se dividen en dos clases principales: los glucocorticoides y los mineralocorticoides.

Por lo general, las hormonas de la corteza suprarrenal se conocen como corticosteroides, o solamente, **esteroides**. La deficiencia en la producción de esteroides produce la enfermedad de Addison. El exceso en la producción de los mismos resulta en la enfermedad de Cushing. Uno de los principales usos farmacológicos de los esteroides suprarrenales es el tratamiento de condiciones por deficiencia de hormona, como la enfermedad de Addison. Por lo general, este tipo de tratamiento se conoce como **terapia de reemplazo.**

CUADRO 36:1 Capas de la corteza suprarrenal y las principales hormonas secretadas en cada capa

CAPA	HORMONAS	FUNCIÓN PRINCIPAL
Glomerular (externa)	Aldosterona (mineralocorticoide)	Regula los niveles sanguíneos de sodio y potasio
Fasciculada (media)	Cortisol, cortisona (glucocorticoide)	Regula el metabolismo de los carbohidratos y las proteínas; también tiene potentes efectos antiinflamatorios
Reticular (interna)	Pequeñas cantidades de hormonas sexuales masculinas y femeninas	Aún no están bien entendidas las funciones fisiológicas normales de estas hormonas sexuales

GLUCOCORTICOIDES

Desde el punto de vista farmacológico, los esteroides más importantes son los **glucocorticoides**. A menudo se utilizan en el tratamiento de condiciones inflamatorias o alérgicas.

Regulación de la secreción de cortisol

La producción y secreción de cortisol está controlada por la corticotropina (hormona adrenocorticotrópica) (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH), que se secreta en la adenohipófisis o hipófisis anterior. Las

hormonas **trópicas** (como la corticotropina) son reguladas por los factores liberadores del hipotálamo. Posteriormente, la corticotropina estimula la secreción de cortisol en la corteza suprarrenal. Es importante saber qué agentes estimulan al hipotálamo para que libere el factor liberador de corticotropina. Los principales agentes que influyen en el hipotálamo son el ciclo de sueño-vigilia (ritmo diurno, ritmo circadiano), la retroalimentación negativa y el estrés.

Ciclo de sueño-vigilia

Los niveles de corticotropina, y por lo tanto los de cortisol, se ajustan al ciclo de sueño-vigilia de cada individuo. Los niveles más altos de las dos hormonas se secretan para estar disponibles durante las horas de vigilia, en tanto que los más bajos se encuentran durante el sueño. La secreción máxima ocurre antes de las 8:00 AM, y la más baja después de las 4:00 PM. Durante la vigilia, el cortisol regula el metabolismo corporal para que se cubran los requerimientos de este periodo activo.

Retroalimentación negativa

El factor liberador y la corticotropina estimulan la liberación de cortisol al torrente sanguíneo. Cuando el nivel de cortisol se eleva por arriba de lo normal, se inhiben la liberación de corticotropina y el factor liberador. La retroalimentación negativa mantiene los niveles de cortisol día a día en cantidades constantes.

Estrés

Estrés se refiere a una situación en que aumentan las demandas físicas o mentales del cuerpo: el ejercicio, el clima frío, las infecciones, la cirugía y la ansiedad son formas de estrés. Éste incrementa la secreción de corticotropina, que a su vez estimula la secreción de cortisol. Cuanto mayores sean los niveles de cortisol, mayor será la capacidad del cuerpo de enfrentarse a las demandas relacionadas con el estrés.

Efectos de los glucocorticoides

Los glucocorticoides regulan el metabolismo de carbohidratos y proteínas, en particular durante el estrés. Durante periodos de estrés, como las lesiones corporales (traumáticas o quirúrgicas), la demanda de glucosa aumenta. Los tejidos que se encuentran en reparación y cicatrización utilizan casi exclusivamente glucosa. Los principales efectos fisiológicos de los glucocorticoides —producir y conservar reservas corporales de carbohidratos (glucosa)— se obtienen por dos principales procesos metabólicos: la gluconeogénesis y el **catabolismo** de proteínas. Ambos se estimulan con los glucocorticoides.

Gluconeogénesis

La gluconeogénesis es el proceso de producción de glucosa. Se realiza en el hígado, donde los aminoácidos o el glicerol se convierten a glucosa. El resultado es aumento en la producción de glucosa para que sea utilizada por el tejido dañado o el cerebro.

Catabolismo de proteínas

El catabolismo es la ruptura de proteínas para formar aminoácidos. Esto sucede principalmente en el músculo esquelético. Los aminoácidos liberados pueden utilizarse en el hígado para formar glucosa (gluconeogénesis).

Retención de líquidos

Los glucocorticoides también tienen actividad mineralocorticoide, esto es, capacidad para provocar retención de sodio en los riñones. El agua va donde vaya el sodio, por lo tanto, el cuerpo también retiene agua. Si la retención es grande, puede desarrollarse edema, hipertensión, o ambos.

Efectos farmacológicos

Los usos más importantes de los glucocorticoides son el tratamiento de reemplazo en la insuficiencia corticosuprarrenal (enfermedad de Addison) y en el tratamiento de condiciones inflamatorias. Se encuentran disponibles esteroides naturales y varias preparaciones sintéticas.

Tratamiento de reemplazo

Los esteroides suprarrenales son esenciales para vivir. En la enfermedad de Addison existe deficiencia tanto de glucocorticoides como de mineralocorticoides. Los síntomas principales de la enfermedad de Addison son deshidratación, hipotensión y debilidad muscular. Después de la administración de ACTH se miden los niveles de cortisol plasmático y 17-hidroxicorticosteoides (17-OHCS). Si los niveles plasmáticos de esteroides no aumentan, o no pueden detectarse, se trata de falla suprarrenal primaria, o enfermedad de Addison. La cosintropina es un péptido sintético que corresponde a un segmento activo de la ACTH. Aunque tiene la misma actividad terapéutica que la ACTH, con menor potencial alergénico, su presentación limita su uso en la evaluación diagnóstica. Los pacientes con la enfermedad de Addison deben recibir en forma crónica reemplazo hormonal. Se utilizan con mayor frecuencia los glucocorticoides más naturales (véase cuadro 36:2). Las dosis administradas son similares a los niveles que normalmente existen en el cuerpo

CUADRO 36:2 Comparación de los esteroides naturales y los sintéticos

FÁRMACO	DOSIS ANTIINFLAMATORIA EQUIVALENTE (mg)	RETENCIÓN DE SODIO	DURACIÓN DE LA ACCIÓN (HORAS)
Esteroides de acción corta:			
Cortisona*	25	Alta	12 a 24
Hidrocortisona*	20	Alta	12 a 24
Esteroides de acción intermedia:			
Metilprednisolona*	4	Ninguna	24 a 36
Prednisolona**	5	Leve	24 a 36
Prednisona**	5	Leve	24 a 36
Triamcinolona**	4	Ninguna	36 a 48
Esteroides de larga acción:			
Betametasona**	0.60	Ninguna	48 a 72
Dexametasona**	0.75	Ninguna	48 a 72

* Esteroides naturales.
** Esteroides sintéticos.

(20 a 30 mg por día). En pacientes que continúan perdiendo sodio por falta de aldosterona, se debe administrar un mineralocorticoide además del glucocorticoide.

Efectos antiinflamatorios

Los glucocorticoides son los agentes antiinflamatorios disponibles más potentes. Por lo general, la inflamación se considera el primer paso en el proceso natural de saneamiento de una herida. Sin embargo, en ocasiones la respuesta inflamatoria es demasiado intensa (reacción inflamatoria aguda) o prolongada (reacción inflamatoria crónica) y se vuelve un proceso patológico por sí mismo. Por ejemplo, en la artritis reumatoide la respuesta inflamatoria puede ocasionar daño articular permanente. Así, el objetivo terapéutico más importante en esta entidad es la supresión de la respuesta inflamatoria.

Los glucocorticoides afectan todas las etapas de la respuesta inflamatoria, previenen el edema ocasionado por la fuga a través de los capilares y estabilizan las membranas celulares (por ejemplo, de los **lisosomas**). Al estabilizar a los lisosomas, se evita la lisis celular y la continuación del daño celular. Como en varias reacciones alérgicas también existe inflamación, los glucocorticoides son útiles en el manejo clínico de estos padecimientos.

Con frecuencia, los glucocorticoides sintéticos se usan en el tratamiento de condiciones inflamatorias y alérgicas. Los glucocorticoides sintéticos tienen leves modificaciones en la estructura natural, lo que les proporciona mayor eficacia antiinflamatoria. Los esteroides sintéticos tienen mayor duración de acción que los naturales; además, producen menos efectos mineralocorticoides indeseables. Los aspectos de los glucocorticoides se comparan en el cuadro 36:2.

Indicaciones clínicas

La hormona adrenocorticotrópica se utiliza principalmente para la evaluación diagnóstica de la función corticosuprarrenal. En trastornos ya diagnosticados, se utiliza la ACTH como tratamiento en las exacerbaciones de esclerosis múltiple e hipercalcemia asociada a cáncer. Los glucocorticoides son los fármacos de elección en condiciones en las que no se producen adecuadamente las hormonas

CUADRO 36:3 Ejemplos de los esteroides inyectables de liberación prolongada*

GLUCOCORTICOIDE
Acetato de dexametasona
Acetato de hidrocortisona
Acetato de metilprednisolona
Acetato de prednisolona
Tebutato de prednisolona

* Estos fármacos no son de uso intravenoso; se administran por vía intramuscular, intraarticular e intralesional.

endógenas, como en la insuficiencia suprarrenal cortical primaria o secundaria. Su uso se aprueba también en una amplia gama de trastornos inflamatorios en los que los procesos degenerativos están fuera de control. Éstos incluyen artritis reumatoide, enfermedades de la colágena, colitis ulcerativa específica, esclerosis múltiple, las reacciones alérgicas graves, enfermedades respiratorias, leucemias y linfomas.

Además de estas indicaciones aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA), existen otros usos de los corticosteroides no aprobados específicamente (uso sin aprobación). Entre éstos se encuentran el mal de montaña, la meningitis bacteriana, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la oftalmopatía de Graves, el síndrome de sufrimiento respiratorio, el choque séptico y las lesiones de la médula espinal.

Dosis y administración

Los glucocorticoides pueden administrarse por vía oral, intramuscular, intravenosa o tópica. La vía intravenosa se utiliza en urgencias en las que se requiere una pronta acción. Las inyecciones intramusculares se emplean cuando es poco deseable la administración frecuente. Las preparaciones intramusculares pueden ser **preparaciones de depósito** en las que el glucocorticoide se libera lentamente desde el músculo y otorga mayor duración de la acción. Por lo general, los esteroides de acción extensa se preparan con acetato y no con succinato ni fosfato de sodio. En el cuadro 36:3 se encuentran ejemplos de preparaciones inyectables que tienen un inicio de acción lenta y larga duración de acción. Existe una amplia gama en cuanto a las dosis terapéuticas de los glucocorticoides y éstos deben ajustarse a las necesidades de cada paciente. El tratamiento por corto tiempo con glucocorticoides ocasiona absorción del tejido cicatrizal (queloides) si se inyecta directamente en la piel de la cicatriz.

En las exacerbaciones de la inflamación crónica de articulaciones o tejido blando, se puede inyectar el fármaco en el área específica. En las articulaciones edematizadas se debe sacar el líquido edematoso antes de inyectar el esteroide. La administración intraarticular demasiado frecuente puede dañar al tejido articular, por lo que se recomienda a los pacientes disminuir toda la carga en la articulación inflamada para minimizar la necesidad de reinyección.

El uso tópico de glucocorticoides está indicado en el tratamiento de dermatosis inflamatorias o pruríticas. Los esteroides tópicos, en forma de linimentos, cremas o aerosoles, pueden encontrarse en estantes de venta libre al público o con prescripciones médicas. Las preparaciones de venta libre al público se utilizan específicamente para el alivio temporal de irritaciones menores de la piel, el prurito y el exantema debido a eccema, dermatitis, picaduras de insectos, envenenamiento por hiedra venenosa, detergentes y cosméticos, así como prurito en las regiones anal y genital. Entre estos esteroides tópicos de venta libre se encuentran *Cortaid, Bactine* hidrocortisona y *Gynecort*. Estos productos por lo general contienen 0.5% de hidrocortisona, que es una dosis menor a la que se puede comprar con prescripción médica. Sin embargo, el componente activo sigue siendo un esteroide, y su uso inadecuado puede provocar efectos adversos similares a los descritos para otros esteroides.

Metabolismo y excreción

Los glucocorticoides se metabolizan en el hígado y se excretan por la orina. Los metabolitos urinarios más comunes son los 17-hidroxicorticosteroides (17-OHCS), y pueden medirse en colección de orina de 24 horas, dando un estimado de la secreción de glucocorticoides en la corteza suprarrenal. Por lo general, en pacientes con insuficiencia corticosuprarrenal, estos metabolitos se encuentran en niveles muy bajos.

Efectos adversos

Los efectos adversos de los glucocorticoides por lo general se presentan en los pacientes que reciben altas dosis o tratamientos de larga duración. Las reacciones adversas, una exageración de los efectos normales de los esteroides, son parecidas a los síntomas de la enfermedad de Cushing y se resumen en el cuadro 36:4. Una reacción adversa importante que se asocia al uso crónico de esteroides es la adicción, la cual puede causar cambios en el estado de ánimo (euforia), insomnio, cambios de personalidad y dependencia psicológica. Esto se conoce como psicosis esteroidea. Por lo general, su presencia se asocia a dosis esteroideas altas. La suspensión abrupta de los esteroides puede provocar depresión mental grave. Por esta razón, cuando se trata de un tratamiento prolongado o en altas dosis, su suspensión debe realizarse gradualmente y con supervisión médica, con pequeñas reducciones para evitar los síntomas de abstinencia y la depresión.

Terapéutica de días alternos

La terapéutica de días alternos (*alternate-day therapy,* ADT) también es una forma de administración de esteroides. Su intención es reducir o eliminar los efectos adversos del tratamiento esteroideo prolongado. En la ADT se administra un esteroide de corta duración cada tercer día, por las mañanas. Los efectos de una sola dosis de un esteroide de corta duración durarán hasta el día siguiente. Sin embargo, durante el segundo día (en el que no se administra el esteroide), las glándulas suprarrenales del paciente empiezan a funcionar (o sea, se quita la supresión por retroalimentación negativa). Al día siguiente (el tercer día) se vuelve a administrar el esteroide y las glándulas suprarrenales se suprimen de nuevo. Este tratamiento evita la atrofia suprarrenal y la destrucción permanente de las glándulas suprarrenales. También se asocia a menor incidencia de otros efectos adversos. Las dosis e indicaciones para la administración de esteroides suprarrenales se encuentran en el cuadro 36:5.

Mineralocorticoides

Los **mineralocorticoides** son hormonas secretadas en la capa externa de las glándulas suprarrenales. Sus principales efectos son regular el balance de líquidos en el cuerpo. Si existe deficiencia de mineralocorticoides aparece una condición conocida como hipoaldosteronismo. Por lo general, esta condición se debe a suprarrenalectomía o a tumores suprarrenales y requiere tratamiento de reemplazo, ya que los mineralocorticoides son esenciales para vivir.

Efectos fisiológicos

El mineralocorticoide más importante es la aldosterona. Actúa en los túbulos distales de las neuronas. La función principal de las nefronas es la formación de orina, proceso en el cual se resorben varios nutrientes esenciales y iones en los túbulos, de vuelta al torrente sanguíneo. La aldosterona

CUADRO 36:4 Efectos adversos del tratamiento esteroideo a largo plazo

EFECTO METABÓLICO	SÍNTOMAS
Glucocorticoide:	
Aumento de la gluconeogénesis	Obesidad, diabetes mellitus
Aumento del catabolismo proteico	Debilidad y desgaste muscular, adelgazamiento de la piel (equimosis, estrías), osteoporosis (pérdida de la proteína de la matriz), disminución del crecimiento (en niños), disminución de la curación de heridas, aumento de las infecciones (leucopenia), úlceras pépticas
Mineralocorticoide:	
Retención de sodio y agua	Edema, aumento del volumen sanguíneo, hipertensión
Pérdida de potasio	Debilidad muscular y calambres
Efectos diversos:	
Efectos androgénicos	Hirsutismo, virilismo, menstruación irregular
Complicaciones oculares	Glaucoma, formación de cataratas
Cambios psicológicos	Euforia, adicción a esteroides, depresión

aumenta la resorción de iones de sodio. En cambio, se transportan a la orina iones de potasio. Por lo general, este proceso se conoce como intercambio de sodio-potasio. Así, se mantienen niveles normales (o isotónicos) de sodio y agua en la sangre y otros tejidos.

Administración y dosis

La fludrocortisona es un mineralocorticoide potente. Tiene mayor potencia glucocorticoide que la cortisona. Aunque tiene actividad dual, para lograr la terapia total de reemplazo en la insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria, por lo general se administra junto con un glucocorticoide (cortisona, hidrocortisona). La fludrocortisona se administra por vía oral en dosis de 0.1 a 0.2 mg por día, tres veces por semana.

Efectos adversos

El uso excesivo de mineralocorticoides provoca retención de sodio y agua y pérdida de potasio. Los principales síntomas son edema, hipertensión y debilidad muscular por pérdida de potasio. En algunos pacientes, el edema puede llevar a insuficiencia cardiaca congestiva. Si se presenta mareo, cefaleas constantes o edema de las extremidades inferiores se debe consultar al médico. Por lo general, los efectos adversos mejoran con el ajuste de las dosis. Otros efectos adversos son aumento de la sudación, aparición de moretones y exantema dérmico alérgico.

Consideraciones especiales

En pacientes con función suprarrenal normal, los esteroides se administran por su actividad antiinflamatoria. Su uso en forma continua (así como el uso inadecuado) provoca cambios en el aspecto y la conducta de los pacientes, indicativos de alteraciones metabólicas. Ya que los esteroides afectan el metabolismo, se debe observar con cuidado a los pacientes para detectar cambios en el peso corporal, el equilibrio electrolítico y la función cardiaca. La retención de sodio asociada al uso de estos fármacos puede producir aumento de la presión sanguínea, hipertensión y edema. Los pacientes deben pesarse diario para detectar cambios en el peso corporal; se les debe preguntar si se sienten fatigados, si presentan calambres o debilidad en las extremidades, ya que éstos pueden ser síntomas de hipopotasemia. Por lo

CUADRO 36:5 Dosis e indicaciones de los esteroides suprarrenales

ESTEROIDES SUPRARRENALES	INDICACIONES	DOSIS
Corticotropinas		
ACTH (corticotropinas)	Confirmación de la capacidad de respuesta suprarrenal Esclerosis múltiple	80 unidades en una sola inyección o 10 a 25 unidades diluidas IV para 8 h 80 a 120 unidades/día IM, durante dos a tres semanas
Corticotropina de depósito	IM, SC	40 a 80 unidades c/24 a 72 h (IM, SC)
Cosintropina	IM o IV	0.25 a 0.75 mg
Mineralocorticoides		
Acetato de fludrocortisona	Enfermedad de Addison	0.1 mg diarios PO
Glucocorticoides		
Betametasona	Antiinflamatorio	0.6 a 7.2 mg diarios, PO, hasta 9 mg/día, IV
Budesonida	Rinitis alérgica	1 disparo diario en cada narina (64 μg)
Budesonida	Enfermedad de Crohn	9 mg diarios durante ocho semanas
Cortisona	Antiinflamatorio	25 a 300 mg/día PO
Dexametasona*	Trastornos alérgicos Síndrome de Cushing	0.75 a 9 mg diarios PO 1 mg a las 23:00 h o 0.5 mg c/6 h durante 48 h

(continúa)

CUADRO 36:5 Dosis e indicaciones de los esteroides suprarrenales. (*continuación*)

ESTEROIDES SUPRARRENALES	INDICACIONES	DOSIS
Glucocorticoides, *continuación*		
Dexametasona con lidocaína	Inyecciones de tejidos blandos, bursitis	0.5 a 0.75 ml
Fluticasona	Rinitis alérgica	2 disparos por narina una vez/día (50 µg/disparo)
Hidrocortisona	Antiinflamatorio	20 a 240 mg/día PO
Fosfato sódico de hidrocortisona	Antiinflamatorio	15 a 240 mg/día IV, IM o SC
Succinato sódico de hidrocortisona	Antiinflamatorio	100 a 500 mg c/2, 4 o 6 h, IM, IV
Acetato de hidrocortisona	Intralesional, intraarticular, *no* IV	12.5 a 50 mg
Metilprednisolona	Antiinflamatorio	4 a 48 mg/día PO o tratamiento en días alternos
Metilprednisolona sódica	Antiinflamatorio	10 a 40 mg IV después de algunos minutos
Acetato de metilprednisolona*	Síndrome suprarrenogenital Artritis reumatoide, lesiones dermatológicas Asma, rinitis alérgica Intraarticular	40 mg IM cada dos semanas 40 a 120 mg IM por semana 80 a 120 mg IM 4 a 80 mg
Mometasona	Rinitis alérgica	2 disparos por narina, diario (50 µg/disparo)
Prednisona*		50 a 60 mg/día PO
Prednisolona	Esclerosis múltiple	200 mg diarios PO durante siete días, después 80 mg cada tercer día durante un mes
Acetato de prednisolona*	Intralesional, intraarticular, tejido blando Esclerosis múltiple	4 a 100 mg 200 mg diarios PO durante siete días, después 80 mg cada tercer día durante un mes
Triamcinolona*	Insuficiencia suprarrenal Asma bronquial Enfermedad respiratoria Meningitis tuberculosa Leucemia aguda y linfoma Lupus eritematoso generalizado Edema	4 a 12 mg diarios PO 8 a 16 mg diarios PO 16 a 48 mg diarios 32 a 48 mg 16 a 40 mg diarios PO 20 a 32 mg diarios PO 16 a 20 mg PO hasta que inicie la diuresis

* No es una lista exhaustiva de productos.

general, los pacientes con enfermedad de Addison son muy sensibles a los efectos farmacológicos y tienen una respuesta exagerada a los agentes terapéuticos. En especial se debe vigilar a aquellos que reciben altas dosis de esteroides, para detectar cambios en los patrones de sueño y en el estado de ánimo, sobre todo depresión y episodios psicóticos.

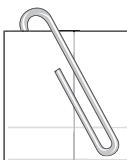
Los esteroides deben usarse con cautela en los pacientes con úlceras gastrointestinales (GI), enfermedad renal, insuficiencia cardiaca congestiva, herpes simple ocular, diabetes mellitus, inestabilidad emocional o tendencias psicóticas. En todos estos casos, los esteroides pueden exacerbar la patología de base por sus acciones farmacológicas. Aunque los esteroides son ulcerógenos, no es raro que los pacientes con úlceras gastrointestinales o colitis reciban tratamiento con esteroides. En estos casos, el riesgo de que continúe la degeneración sobrepasa al riesgo de exposición a esteroides por corto tiempo, ya que ofrece una respuesta antiinflamatoria inmediata.

Contraindicaciones

Los esteroides se encuentran contraindicados en pacientes con infecciones sistémicas por hongos e infecciones virales (por herpes) locales. Los esteroides tópicos no deben aplicarse en los ojos o el área periorbitaria. La exposición ocular a esteroides puede provocar glaucoma o cataratas. Los esteroides y la ACTH pueden disminuir la capacidad del paciente para combatir infecciones. No se deben aplicar vacunas con virus vivos a pacientes que reciben este tratamiento. Quienes reciben altas dosis de esteroides pueden no tener la capacidad de desarrollar inmunidad por anticuerpos, lo que los pone en riesgo de que ocurran infecciones y complicaciones neurológicas. Esto no es igual en los pacientes que reciben dosis fisiológicas de esteroides como terapia de reemplazo.

Interacciones farmacológicas

Se ha informado que los esteroides interactúan con una variedad de clases farmacológicas (véase cuadro 36:6). Ya que afectan el metabolismo de los carbohidratos, no sorprende que los diabéticos puedan aumentar su requerimiento de insulina o hipoglucemiantes orales mientras estén en tratamiento con esteroides. Si se administran junto con diuréticos depletores de potasio, anfotericina B o digitálicos, se puede favorecer más la presencia de hipopotasemia. Los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos pueden presentar menor efecto anticoagulante si están tomando esteroides. Se debe supervisar el tiempo de protrombina para asegurar que los pacientes están adecuadamente cubiertos.



NOTA PARA EL PROFESIONAL DE CUIDADOS DE LA SALUD

Para evitar la insuficiencia suprarrenal, los pacientes que toman esteroides en grandes dosis o por tiempo prolongado no deben suspender abruptamente el tratamiento, sino disminuirlo de manera gradual y con la supervisión de un médico.

CUADRO 36:6 Ejemplos de las interacciones farmacológicas relacionadas con los glucocorticoides

LOS GLUCOCORTICOIDES INTERACTÚAN CON	RESPUESTA
Anfotericina B, digitálicos, diuréticos	Refuerza la hipopotasemia (posible intoxicación por digitálicos)
Antibióticos, macrólidos	Aumenta la depuración de metilprednisolona en el plasma
Anticoagulantes cumarínicos	Inhibe la respuesta a estos anticoagulantes
Hormona del crecimiento	Disminuye el efecto promotor del crecimiento del *Somatrem*
Insulina, hipoglucemiantes orales	Aumenta los requerimientos de insulina o hipoglucemiantes orales
Isoniacida	Aumenta los requerimientos de isoniacida
Anticonceptivos orales, estrógenos, ketoconazol	Aumenta la respuesta a esteroides
Fenobarbital, fenitoína, rifampicina	Aumenta los requerimientos de esteroides por incremento de la depuración de los mismos

La fenitoína, el fenobarbital y la rifampicina aumentan el metabolismo de los corticosteroides y reducen sus niveles en sangre, lo que provoca disminución de la respuesta farmacológica. En los pacientes que toman en forma crónica estos medicamentos se puede necesitar ajustar la dosis de corticosteroides.

Por otra parte, los anticonceptivos orales inhiben el metabolismo de los esteroides. El uso concomitante de estos dos agentes puede aumentar los niveles sanguíneos de esteroides y potenciar la toxicidad de los esteroides.



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

El potencial de abuso, o la exposición exagerada a este tipo de fármacos, es importante, ya que se encuentran fácilmente disponibles y su venta no requiere receta médica. Además, son fármacos que puede prescribir más de un médico tratante. No es raro que un paciente anciano acuda al ortopedista, al alergólogo, al endocrinólogo, al oftalmólogo y al reumatólogo, además del médico familiar. Por lo tanto, es importante tener en mente los efectos esteroideos que pueden interpretarse de manera inadecuada como exacerbación de otras condiciones subyacentes.

Posología

Las dosis únicas de esteroides deben tomarse antes de las 9:00 AM para que su distribución se asemeje a los niveles diurnos fisiológicos y no supriman la actividad corticosuprarrenal existente. Las dosis altas de esteroides pueden provocar malestar GI. Los pacientes pueden tomar el medicamento con alimentos, o con antiácidos, para minimizar estas molestias.

Cambios en los niveles sanguíneos de glucosa

Los pacientes diabéticos deben avisar a su médico si presentan cambios en los niveles sanguíneos de glucosa, pues si aumenta la glucemia se puede requerir ajuste de las dosis de insulina o hipoglucemiantes orales. Asimismo, se debe recordar a los enfermos que notifiquen a otros médicos tratantes, como endocrinólogos, acerca de su tratamiento con esteroides para que tengan al día su historia médica.

Notificación al médico

Se debe notificar al médico inmediatamente si ocurre retención significativa de líquidos, que puede manifestarse por edema de las extremidades inferiores, aumento inusual de peso, debilidad muscular, dolor abdominal, convulsiones o cefalea. Esto puede indicar la necesidad de modificar la dosis o suspender el tratamiento si ocurre hipersensibilidad. Los esteroides tópicos pueden producir prurito o irritación de la piel o de los ojos, más que otros efectos.

Se debe recordar a los pacientes ancianos que avisen al médico si presentan signos de hipertensión, hiperglucemia o pérdida de potasio. Éstos pueden manifestarse por mareo, debilidad muscular o cefalea. Ya que tienen menor masa muscular, los pacientes mayores son más sensibles a los efectos de los esteroides y deben acudir a revisión en el consultorio cada seis meses.

En los pacientes que toman dosis altas de esteroides se disminuye la capacidad de combatir infecciones locales (respuesta inmunosupresora). Es preciso notificar al médico que prescribió el esteroide antes de que se le apliquen vacunas de virus vivos.

Suspensión del medicamento

Los pacientes que toman esteroides en dosis altas o por tiempo prolongado no deben suspender el tratamiento sin supervisión del médico para evitar la precipitación de síntomas de abstinencia.

Uso durante el embarazo

Los fármacos de esta clase pertenecen a la categoría C del embarazo de la FDA para uso en el embarazo. Su margen de seguridad no se ha establecido mediante ensayos clínicos o uso adecuado en mujeres embarazadas. Los esteroides cruzan la placenta. El uso materno crónico durante el primer trimestre puede producir paladar hendido en el recién nacido (cerca de 1% de incidencia). El posible beneficio para la madre debe ser mayor que el riesgo para el feto y el recién nacido. Si la necesidad de uso es clara, su administración debe hacerse a la menor dosis efectiva y durante el menor tiempo posible, y se debe vigilar la actividad suprarrenal del lactante. Si las madres recibieron ACTH, debe vigilarse la presencia de hipersuprarrenalismo en el recién nacido.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Responda las siguientes preguntas en los espacios correspondientes.

1. Defina el término *esteroide*. _____

2. Mencione las diferencias entre los mineralocorticoides y los glucocorticoides. _____

3. Explique qué es la terapéutica de reemplazo. _____

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios correspondientes.

1. ¿Cuáles son las dos principales partes de las glándulas suprarrenales? _____

2. ¿Cuál capa de la corteza suprarrenal secreta mineralocorticoides y cuál glucocorticoides? _____

3. ¿Qué enfermedad es ocasionada por deficiencia de corticosteroides? _____

4. ¿Cuáles son los tres factores que regulan la liberación de cortisol? _____

5. ¿Cuál es la importancia del aumento en la secreción de glucocorticoides durante las lesiones y la curación de heridas? _____

6. Mencione dos principales usos terapéuticos de los glucocorticoides. _____

7. ¿Cuáles son las diferencias principales entre los esteroides naturales y los sintéticos? _____

8. Mencione los efectos adversos principales del tratamiento con esteroides. ¿Qué significa *ADT*? _____

9. ¿Qué función tienen los mineralocorticoides? _____

10. ¿Cuáles son los efectos adversos en la administración excesiva de mineralocorticoides? _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas.

1. Suponga que es asistente de farmacia en una casa de cuidados y se dedica a revisar a los pacientes para detectar contraindicaciones e interacciones farmacológicas. ¿Cuál es el problema potencial con los fármacos en cada uno de los siguientes casos y su posible solución?

a. El paciente A tiene hipertensión. Se le han indicado inyecciones de hidrocortisona para el tratamiento de bursitis grave. _____

b. El paciente B es diabético. Se le ha indicado prednisolona para la osteoartritis. _____

c. El paciente C está tomando un anticoagulante cumarínico. Se le ha indicado prednisona para el tratamiento de la gota. _____

2. Suponga que es interno en la farmacia de un hospital universitario. ¿Cuál es el problema potencial con el fármaco para cada uno de los siguientes pacientes? ¿Cómo resolvería el problema?

a. Una mujer de 25 años de edad a la que se le ha recetado betametasona para el tratamiento de psoriasis grave. La paciente toma anticonceptivos orales. _____

b. Un joven de 16 años que toma dexametasona para el asma bronquial. Además tiene epilepsia, para lo cual toma fenobarbital. _____

3. Tom es un niño de ocho años de edad que, por inflamación hepática, toma 80 mg de prednisona. Se le diagnosticó varicela. ¿Deberá modificarse la dosis de prednisona? Por qué sí o por qué no. _____

4. Shannon, una niña de 10 años de edad, presenta reacción alérgica grave al veneno de una corteza. Su médico le inicia tratamiento con prednisona con la siguiente receta:
Prednisona:
40 mg qs qd ×3d, 30 mg qd ×3d, 20 mg qd ×3d, 10 mg qd ×3d, 5 mg qd ×2d, luego dc.
Suponga que la farmacia cuenta con los medicamentos prescritos en tabletas de prednisona de 10 mg, ¿cuántas tabletas recibirá la paciente y qué esperaría que dijera la etiqueta?

5. ¿Por qué es importante que los pacientes que reciben altas dosis de esteroides o por tiempo prolongado dejen el tratamiento en forma gradual? _____

Lecturas adicionales

Anderson, B. 1991. An overview of drug therapy in chronic adult asthma. *Advances in Clinical Care* 6:44.

O'Neil, B. J. 1991. Steroids: Drugs of a new age? *Emergency* 23:60.

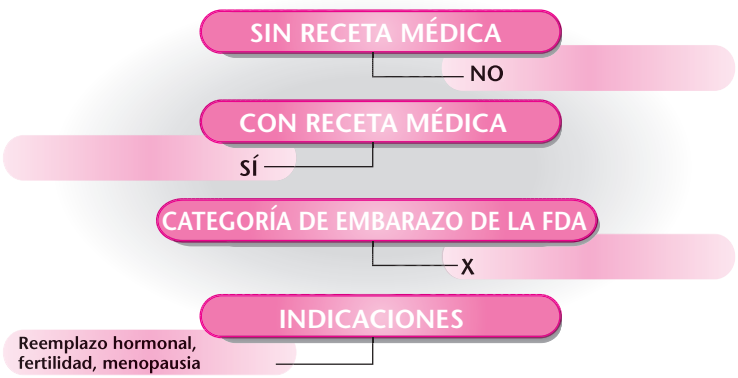
Ruholl, L. H. 1991. Your body clocks: A student guide to circadian rhythms. *Imprint* 38:123.

capítulo

37

Hormonas gonadales y anticonceptivos orales

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

absorción bucal: absorción de un fármaco a través de las membranas mucosas que cubren la cavidad bucal.

absorción transdérmica: absorción del fármaco (sustancia) a través de la piel; por lo general se relaciona con la aplicación de parches con el fármaco.

amenorrea: condición en la que cesa la menstruación mensual.

anabolismo: proceso en el que se convierten o incorporan a los tejidos sustancias nutritivas; por lo general se asocia a conversión de proteínas en masa muscular.

andrógeno: hormona sexual masculina.

anticoncepción: prevención del embarazo, ya sea al evitar la concepción (unión del óvulo y el espermatozoide) o su implantación en el útero.

bifásico: durante el ciclo se secretan dos cantidades o picos diferentes de estrógenos.

diplopía: condición en la que un solo objeto se ve o se percibe como dos; visión doble.

dismenorrea: condición asociada a dolor y dificultad de la menstruación.

endometrio: cubierta interna del útero.



Enfoque del capítulo

En este capítulo se describen las sustancias que inician naturalmente el desarrollo sexual y las diferencias características en la apariencia de varones y mujeres.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar este capítulo, será capaz de:

- describir áreas específicas de los órganos blanco que se ven afectadas por las hormonas sexuales masculinas o femeninas
- describir la secuencia de la secreción hormonal durante el ciclo menstrual
- explicar los efectos farmacológicos con las píldoras orales para el control natal (anticonceptivos) sobre las características del ciclo menstrual
- explicar la diferencia entre los anticonceptivos orales monofásicos y multifásicos
- mencionar tres efectos fisiológicos que mejoran durante la terapéutica hormonal de reemplazo en las mujeres posmenopáusicas
- describir tres efectos adversos relacionados con la administración hormonal crónica en las mujeres posmenopáusicas
- mencionar un ejemplo en el que es deseable la terapéutica anabólica

enfermedad fibroquística de la mama: condición en la que se forman quistes dentro del tejido conectivo de las glándulas mamarias.

equipotente: cuando el fármaco (sustancia) produce la misma intensidad o espectro de actividad. En general, la cantidad absoluta del fármaco (por ejemplo, 5, 10 mg) que produce la respuesta difiere para cada sustancia, pero la respuesta generada es la misma.

eritropoyesis: proceso a través del cual se producen las células rojas de la sangre.

fármaco para fertilidad: fármaco que estimula la ovulación.

hirsutismo: condición que por lo general sucede en mujeres en las que el vello corporal y facial es excesivo.

lactancia: producción de leche en las glándulas mamarias femeninas.

menopausia: condición en la que se termina la menstruación, ya sea por el proceso normal de envejecimiento (45 años de edad o mayor) o por remoción quirúrgica de los ovarios (a cualquier edad); los efectos clínicos de la menopausia son resultado directo de la secreción escasa o nula de estrógenos.

menstruación: hemorragia (desprendimiento de fluidos y tejido endometrial) fisiológica normal y periódica (cada cuatro semanas) del útero.

monofásico: una cantidad fija de estrógeno (no cambiante) se libera durante el ciclo.

oligospermia: disminución de la cuenta de espermatozoides.

osteoporosis: disminución de la cantidad o densidad del hueso, por lo general en ancianos, que produce predisposición a las fracturas.

ovulación: liberación de un óvulo en el ovario.

perimenopausia: periodo entre los dos y los 10 años antes del cese completo de la menstruación.

pubertad: secuencia de cambios fisiológicos asociados a la expresión de caracteres sexuales y funciones reproductivas que suceden cuando un niño pasa a la etapa de adulto joven, por lo general entre los 12 y 14 años de edad.

trifásico: la cantidad de estrógeno y progesterona liberada puede variar durante el ciclo.

virilización: desarrollo de un cuerpo masculino (pelo, músculo) en las mujeres.

INTRODUCCIÓN

Las hormonas sexuales se producen y se secretan en las gónadas, es decir, los ovarios en las mujeres y los testículos en los varones. Ambos se encuentran bajo control de la adenohipófisis, que se encarga de liberar hormonas que a su vez regulan la síntesis y la liberación de varias hormonas sexuales. Hasta que inicia la pubertad, la producción de las hormonas sexuales se encuentra casi inhibida en su totalidad. Durante la **pubertad** aumenta en forma notable la producción hormonal, lo que ocasiona el desarrollo y mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios.

En este momento las hormonas sexuales femeninas tienen un espectro farmacológico más importante que las hormonas sexuales masculinas. Esto se debe a la naturaleza cíclica de la función ovárica (ciclo menstrual) y su papel en el embarazo y el parto, y por el papel protector del estrógeno durante el periodo posterior al nacimiento de los hijos.

HORMONAS SEXUALES FEMENINAS

Su nombre, hormonas sexuales femeninas, implica que estos compuestos tienen un papel singular en el desarrollo reproductivo de las mujeres. Aunque es una parte crítica de su actividad fisiológica, estas hormonas esteroideas son pluripotenciales. Esto significa que tienen un papel significativo en la fisiología y metabolismo de otros tejidos blanco no relacionados con la reproducción. Con las estrategias de "reemplazo hormonal", hoy día la influencia de los estrógenos se ha vuelto evidente. Estos estrógenos influyen en la función ósea y cardiovascular, y su papel en la sensibilidad a la insulina puede discutirse después de considerar el que desempeñan los esteroides sexuales en el ciclo reproductivo.

Ciclo reproductivo femenino

Los ovarios humanos contienen escasamente 400 000 óvulos dentro de folículos no desarrollados al inicio de la menarquía (menstruación), más que suficientes para llevar a cabo las necesidades reproductivas durante los siguientes 45 años. Cada mes, después de la menarquía, los ovarios se estimulan y se desarrolla un folículo dominante, a partir del cual se liberará un óvulo para ser fertilizado

y se secretarán hormonas que prepararán al útero para recibir el embrión fertilizado que continuará su desarrollo.

Al inicio de cada ciclo mensual, uno de los folículos se desarrolla y madura por influencia de la hormona foliculoestimulante (*follicle-stimulating hormone* FSH). La FSH hace que sus propios receptores se expresen en los folículos todavía no desarrollados, y así puedan reconocer la actividad de la FSH. Sólo un folículo generará los suficientes receptores para la FSH que le permitan seguir respondiendo a la hormona, aun cuando sus niveles disminuyan. Éste es el folículo dominante para ese mes. Mientras el folículo crece, algunas células comienzan a producir hormonas estrogénicas. Entre ellas se encuentran estriol, estrona y estradiol. El estradiol es el estrógeno más abundante y activo. La función principal de los estrógenos es estimular el desarrollo de la cubierta uterina (**endometrio**) y de las glándulas mamarias por si ocurre el embarazo.

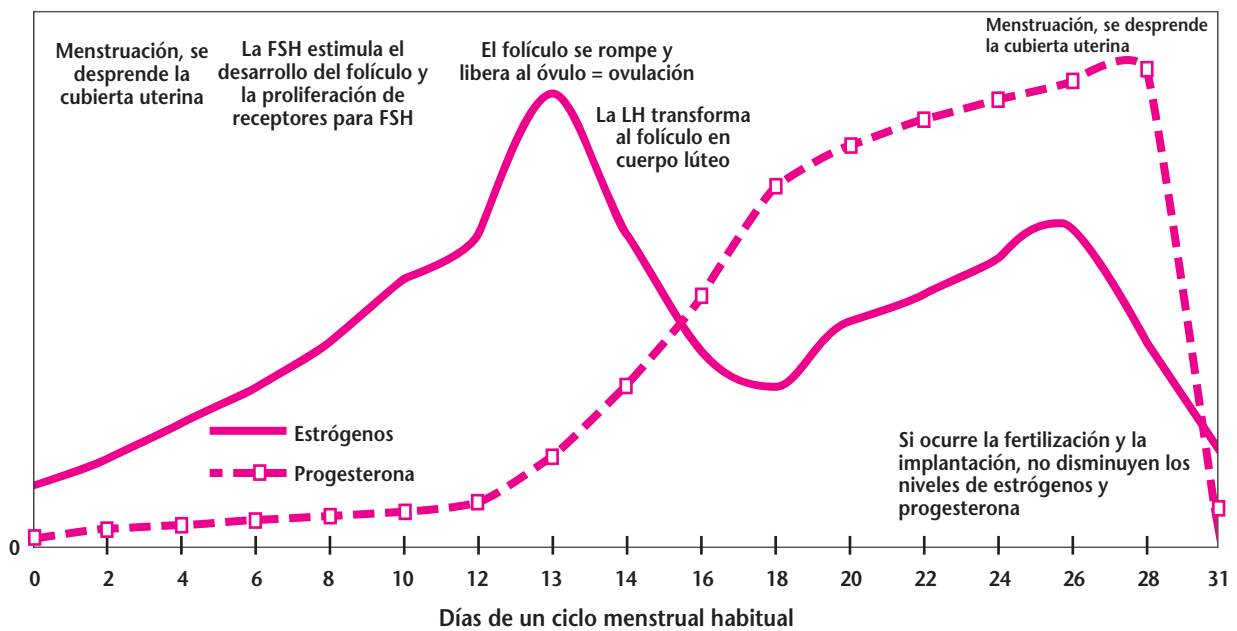
Después de unos 14 días, el folículo dominante se rompe y libera al óvulo (**ovulación**). El óvulo pasa por la trompa de Falopio, donde puede ocurrir la fertilización por un espermatozoide. Después de la ovulación, el folículo, que permanece dentro del ovario, pasa por cambios. Aunque los estrógenos no inducen la ovulación, sí influyen directamente en la movilidad de las trompas de Falopio y en promover un ambiente endometrial favorable para el transporte del óvulo. Gracias a la influencia de la hormona luteinizante (*luteinizing hormone,* LH), el folículo se transforma en cuerpo lúteo. Éste continúa produciendo estrógenos y empieza a originar progesterona, la segunda hormona sexual femenina más importante.

La progesterona completa el desarrollo de la cubierta uterina (para la implantación del huevo fertilizado) y del sistema de conductos mamarios (para la **lactación**). Además, es importante para el mantenimiento de la cubierta uterina si existe embarazo.

Al final del ciclo ovárico (por lo general en el día 28 ± 7 días), si no ha ocurrido la fertilización del óvulo, el cuerpo lúteo se degenera y la producción de hormonas femeninas se detiene. Como la existencia de la cubierta uterina depende de la presencia de estrógeno y progesterona, cuando cesa la producción de éstas, la cubierta se desprende y comienza la **menstruación**. Durante la menstruación existe una acción anticoagulante temporal dentro del tejido uterino y así comienza el sangrado. La duración de éste es de 4 ± 2 días. La menstruación termina cuando se desprenden las células endometriales ricas en tromboplastina, lo que contribuye a la formación de coágulos. Al mismo tiempo empieza a desarrollarse un nuevo folículo en el ovario y el ciclo vuelve a repetirse. Este ciclo mensual continúa a lo largo de todos los años reproductivos de la mujer.

En la figura 37:1 se presenta un diagrama esquemático del aumento y descenso de las hormonas sexuales femeninas durante el ciclo menstrual. El nivel de estas hormonas cambia constantemente: es bajo al principio del ciclo y aumenta hacia el final. Durante las primeras dos semanas predomina

FIGURA 37:1 Niveles de las hormonas femeninas durante el ciclo menstrual



la producción de estrógenos y durante las últimas dos semanas se produce progesterona además de estrógenos. Cuando los niveles sanguíneos de estrógenos y progesterona se encuentran altos, se inhibe la liberación de FSH y LH. (Este proceso regulador, conocido como retroalimentación negativa se explica en el capítulo 34.) La inhibición de la FSH y de la LH evita el desarrollo de los folículos ováricos.

Si ocurre el embarazo, el cuerpo lúteo continúa produciendo estrógeno y progesterona hasta que la placenta se desarrolla y puede llevar a cabo su función. Esta transición por lo general se realiza entre el segundo y tercer meses de embarazo, una etapa crítica. Si el cuerpo lúteo degenera antes de que la placenta pueda mantener los niveles hormonales, la cubierta uterina (con el feto) se rompe, sangra y se desprende, lo que conduce a un aborto. Durante el embarazo, los niveles de estrógenos y progesterona son altos e inhiben la liberación de FSH (retroalimentación negativa), y por lo tanto no se desarrolla ningún otro folículo. De igual manera, los anticonceptivos orales mantienen niveles elevados de hormonas que evitan la liberación de FSH (como en el embarazo), y ya que no se desarrolla ningún folículo no existen óvulos para fertilizar.

Indicaciones clínicas

Los principales usos de las hormonas femeninas sexuales son la terapéutica hormonal de reemplazo (*hormone replacement therapy,* HRT), la **anticoncepción** oral, la inducción de la fertilidad y la terapia adyuvante en algunas neoplasias (de próstata y cáncer de mama no dependiente de estrógenos). La terapéutica de reemplazo se utiliza en niñas con hipogonadismo o falla ovárica primaria para que puedan completar la pubertad, y para permitir el crecimiento óseo adecuado. En los adultos, la HRT se utiliza después de extracción ovárica, si ésta ocurre en años reproductivos (20 a 45 años de edad) o cuando finaliza la actividad ovárica en la menopausia. Las indicaciones clínicas para la HRT en adultos son el manejo de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia, y en forma especial también en la prevención y tratamiento de la osteoporosis.

Vía de administración

En el cuadro 37:1 se presentan ejemplos de algunos estrógenos y progesteronas y las recomendaciones para su uso. Ya sean naturales o sintéticos, los estrógenos producen el mismo espectro de efectos (respuestas fisiológicas y efectos adversos) si se utilizan dosis **equipotentes**. Químicamente, los estrógenos se pueden sintetizar como hormonas esteroideas específicas, como el estradiol y la estrona o como sustancias estrogénicas que normalmente no se producen en las mujeres, por ejemplo, el etinilestradiol y el dietilestilbestrol (DES). Los estrógenos conjugados que se obtienen de una yegua embarazada contienen una variedad de sustancias estrogénicas. Los productos estrogénicos y de progesterona se encuentran disponibles para uso oral, parenteral (IM), vaginal y tópico. Las hormonas activas se metabolizan en el hígado después de su vía de administración, y dependiendo del tipo de conjugado formado, se excretan los metabolitos en la bilis o la orina.

Para alargar el tiempo de inicio y la duración de la actividad del estrógeno, se puede administrar la hormona en aceite, ya que se absorbe más lentamente en el tejido muscular. Otra forma es elegir una vía de administración que salte inicialmente el metabolismo hepático, como la vía transdérmica. Los estrógenos se encuentran disponibles en parches "cargados con el medicamento"; pueden aplicarse sobre la piel limpia y seca del abdomen o los glúteos, y se absorben a través de la piel (**absorción transdérmica**). En la piel, el estradiol se metaboliza mínimamente, por lo que la cantidad que pasa a la sangre inicialmente es mayor que la que pasa en la vía oral. La presentación transdérmica da oportunidad a que la dosificación sea más conveniente, una o dos veces por semana, en vez de diariamente.

Además del parche transdérmico, otro sistema de liberación es el anillo vaginal. Este aparato también está cargado con el fármaco y se presiona dentro del conducto vaginal, donde libera en forma continua al medicamento hacia el tejido local.

Los injertos vaginales, las cremas y las formulaciones de "depósito" de larga duración están diseñados para liberar el estrógeno en el sitio local en contacto, o como liberación prolongada durante un largo periodo. La administración oral de estrógenos está diseñada para semejar el patrón fisiológico de la actividad estrogénica. Esto es especialmente así para los anticonceptivos orales. Desde el día 0 hasta el 21, la hormona predominante es el estrógeno, y durante los últimos siete días del ciclo mensual se puede reemplazar por píldoras inertes, con hierro o progesterona, o no usar ninguna píldora durante siete días. Los anticonceptivos orales se consideran **monofásicos**; es decir, que son formulaciones que con cada píldora liberan una cantidad fija de estrógeno (relativo a la progesterona) entre los días 0 y 21 (véase cuadro 37:2). En las fórmulas **bifásica** y **trifásica,** el color de la píldora varía durante el ciclo, lo cual indica que existen diferentes proporciones (razón de la dosis) de estrógenos y progesterona (véase cuadro 37:3).

El empaque inteligente de la medicación diaria durante los 28 días del ciclo (una pastilla para cada uno de los 28 días) mejora el apego de la paciente, y reduce la posibilidad de saltar alguna dosis por olvido o confusión.

CUADRO 37:1 Medicamentos con estrógeno y progesterona*

FÁRMACO	FORMA	DOSIS EN EL CÁNCER PROSTÁTICO	DOSIS PARA SÍNTOMAS MENOPÁUSICOS Y VAGINITIS ATRÓFICA	DOSIS EN LA TERAPÉUTICA DE REEMPLAZO
Estrogenos:				
Clorotrianiseno	Cápsulas	12 a 25 mg PO por 30 días		
Estrógenos conjugados	Tabletas	1.25 a 2.5 mg PO tid	0.3 a 1.25 mg/día PO	2.5 a 7.5 mg/día PO
Estradiol	Tabletas	1 a 2 mg PO tid	1 a 2 mg PO en forma cíclica (21 días con estrógenos y siete sin medicamento)	
Cipionato de estradiol	Aceite, sólo IM	—	1 a 5 mg IM cada 3 a 4 semanas	1.5 a 2 mg/mes IM
Valerato de estradiol	Aceite, sólo IM	30 mg/semana IM	10 a 20 mg IM cada cuatro semanas	
Estrona	Suspensión acuosa, sólo IM	2 a 4 mg IM 2 a 3 veces/semana	0.1 a 0.5 mg IM 2 a 3 veces/semana	0.1 a 2 mg/semana
Etinilestradiol	Tabletas	0.15 a 0.2 mg/día PO	0.02 a 0.05 mg PO en forma cíclica	0.05 mg PO bid, tid
Quinestrol	Tabletas	—	100 µg/día durante 7 días, seguido de 100 a 200 µg una vez por semana	
Progestágenos:				
Progesterona	Aceite, sólo IM	5 a 10 mg IM durante 6 a 8 días	5 a 10 mg/día IM durante seis días	—
Noretindrona	Tabletas	5 a 20 mg PO los días 5 a 25 del ciclo menstrual		10 a 30 mg/día durante dos semanas
Medroxiprogesterona	Tabletas	5 a 10 mg PO por 5 a 10 días		—
Combinados:				
Nortinodrel y mestrenol	Tabletas	—	20 a 30 mg/día	5 a 10 mg durante dos semanas, comenzando el día 5 del ciclo menstrual. Aumentar hasta 20 mg/día durante 6 a 9 meses

* No es una lista exhaustiva de productos.

CUADRO 37:2 Preparaciones monofásicas de anticonceptivos orales

ESTRÓGENO	PROGESTÁGENO
Etinilestradiol 35 μg	Diacetato de etinodiol 1.0 mg
Etinilestradiol 50 μg	Diacetato de etinodiol 1.0 mg
Etinilestradiol 30 μg	Desogestrel 0.15 mg
Etinilestradiol 30 μg	Levonorgestrel 0.15 mg
Etinilestradiol 30 μg	Noretindrona 1.0 mg con fumarato ferroso
Etinilestradiol 30 μg	Diacetato de etinodiol 1.5 mg con fumarato ferroso
Etinilestradiol 30 μg	Norgestrel 0.3 mg
—	Noretindrona 0.35 mg
Mestranol 50 μg	Noretindrona 1.0 mg
Etinilestradiol 35 μg	Noretindrona 1.0 mg
—	Noretindrona 0.35 mg
Etinilestradiol 35 μg	Noretindrona 1.0 mg
Mestranol 50 μg	Noretindrona 1.0 mg
Etinilestradiol 35 μg	Noretindrona 0.40 mg
Etinilestradiol 50 μg	Norgestrel 0.50 mg
—	Norgestrel 0.075 mg

* No es una lista exhaustiva de productos.

CUADRO 37:3 Preparaciones multifásicas de anticonceptivos orales

NOMBRE COMERCIAL	FASE I	FASE II	FASE III
Progestágeno: estrógeno		**Noretindrona: etinilestradiol**	
Jenest 28, Nelova 10/11, Ortho-Novum 10/11	0.5 mg: 35 μg	1.0 mg: 35 μg	—
Ortho-Novum 7/7/7, Tri-Norinyl	0.5 mg: 35 μg	1.0 mg: 35 μg	0.5 mg: 35 μg
Levonorgestrel: etinilestradiol			
Tri-Levlen, Triphasil	0.05 mg: 30 μg	0.075 mg: 40 μg	0.125 mg: 30 μg
Norgestimato: etinilestradiol			
Ortho-Tri-Cyclen	0.18 mg: 35 μg	0.215 mg: 35 μg	0.25 mg: 35 μg

NOTA PARA EL PROFESIONAL DE CUIDADOS DE LA SALUD

Los estrógenos y los anticonceptivos orales con estrógenos aumentan el riesgo de desarrollo de trastornos tromboembólicos vasculares como la tromboflebitis, la embolia pulmonar, la enfermedad vascular cerebral y el infarto del miocardio. El desarrollo de estos problemas se relaciona con la dosis y la duración del tratamiento hormonal y es influido (aumentado) por la presencia de factores de riesgo previos: tabaquismo, hipertensión, obesidad, diabetes e hipercolesterolemia. Existen evidencias de que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales y fuman tienen cinco veces más posibilidades de presentar infarto del miocardio que las no fumadoras con los mismos anticonceptivos. Este riesgo aumenta con la edad y en las mujeres con tabaquismo intenso, lo que indica que las mujeres que quieran usar anticonceptivos orales no deben fumar.

Hoy en día, las dosis de estrógenos son significativamente menores que las de hace 20 años. Con estos esquemas más nuevos de reemplazo hormonal, conocidos como productos de dosis bajas, pocas veces se requiere usar dosis mayores de 50 μg de estrógeno para una anticoncepción efectiva. Los productos varían entre dosis de 20 a 50 μg de estrógenos diarios. Esto aporta la cobertura mínima efectiva y mejora el perfil de seguridad en la terapia estrogénica. Aunque la mayor parte de los esquemas de reemplazo hormonal contienen sólo hormonas, un producto combina estrógenos con fármacos ansiolíticos, *PMB 200* (estrógeno y meprobamato) para aquellas pacientes que presentan ansiedad intensa como parte de su sintomatología.

Tratamiento de reemplazo hormonal (*hormonal replacement therapy,* HRT)

Las causas más frecuentes de deficiencia hormonal femenina son la extirpación ovárica (menopausia quirúrgica; menopausia prematura) y la menopausia. La menopausia es una parte esperada, mas no siempre anticipada, del proceso de envejecimiento.

Varias generaciones, tanto de mujeres mal informadas como de profesionales al cuidado de la salud, consideraban que la menopausia empezaba a los 50 años y que se asociaba a disminución de la capacidad de disfrutar la vida. Se suponía que con la menopausia, la mujer se volvía definitivamente vieja. De hecho, hace algunos años, la esperanza de vida de las mujeres era cercana a la edad de la menopausia. La percepción de la menopausia ha cambiado de manera notable en la última década, principalmente por la mejoría en el estilo de vida de las mujeres que empiezan este periodo y por el aumento de la longevidad de las mismas. La esperanza de vida promedio en las mujeres estadounidenses que actualmente tienen 65 años ¡es ahora de 84! Es evidente que las mujeres comienzan la **perimenopausia**, el periodo que precede a la menopausia, a edades tan tempranas como los 40 años. Esto significa que se puede esperar que vivan 44 años más, y por lo tanto esperen estar bien informadas acerca de las estrategias para optimizar su salud a lo largo de lo que les queda de vida. Más que nunca antes, el objetivo es mejorar la calidad de vida de las mujeres conforme envejecen.

La perimenopausia se caracteriza por disminución significativa en la producción de hormonas sexuales femeninas (estrógenos y progesterona), la producción de hormonas masculinas (los andrógenos se producen en los ovarios y las glándulas suprarrenales), la frecuencia de la ovulación y de la menstruación. Inicialmente, existe un periodo de adaptación fisiológica y emocional. Durante este tiempo, las personas pueden presentar síntomas como fatiga, oleadas de calor, espasmos vasomotores, nerviosismo, ansiedad, irritabilidad o depresión. También ocurren cambios tisulares en el endometrio y la vagina, como atrofia, disminución del metabolismo, irritación y resequedad.

Clínicamente, la **menopausia** es el cese completo del periodo menstrual durante al menos 12 meses, y se acompaña de disminución de los niveles circulantes de estrógenos por debajo de 50 picogramos/ml y de los niveles sanguíneos de FSH, mayores de 50 IU/ml. La transición entre la perimenopausia y la menopausia no es necesariamente súbita o suave. Existe tan amplia variabilidad en el descenso de la producción de estrógenos y progesterona, que las mujeres pueden tener síntomas intermitentes durante varios años. Aun cuando clínicamente se ha establecido la menopausia, esto es, amenorrea durante un año, cerca de 60% de las mujeres posmenopáusicas pueden presentar oleadas de calor o diaforesis varios años después. La intensidad de las oleadas de calor varía de mujer a mujer, y pueden ser tan leves como una sensación tibia ascendente, hasta provocar el despertar en un mar de sudor, los sudores nocturnos. Entre otros síntomas que ocasionan que las mujeres busquen atención médica se encuentran el insomnio, la incapacidad para concentrarse y los dolores articulares parecidos a la artritis. El insomnio, que contribuye a la depresión, la ansiedad, las mialgias y los síntomas vasomotores, se trata con efectividad mediante el HRT.

La administración de estrógenos disminuye la intensidad de los síntomas y suaviza la transición

hacia este periodo posreproductivo. Se deben considerar todas las opciones de tratamiento, porque no existe una que sea aceptable para todas las mujeres. El objetivo es individualizar el tratamiento para una constelación específica de síntomas de cada paciente, y lograr niveles estrogénicos dentro de rangos aceptables, esto es, entre 50 y 150 picogramos/ml. Los niveles estrogénicos demasiado altos producen efectos adversos no demasiado diferentes a los de la menopausia sin tratamiento, y son sudación, olas de calor, ansiedad, irritabilidad, distensión, retención hídrica, hipersensibilidad mamaria y cefalea (vale la pena mencionar que la progesterona exógena alivia estos síntomas). Entre las opciones de tratamiento de reemplazo hormonal se encuentra el reemplazo hormonal sólo con esteroides, la administración de estrógenos con progestágenos cíclicos y la administración de ambos en forma continua. En realidad, todas las mujeres posmenopáusicas se examinan con seguimiento de sus síntomas y no por niveles hormonales sanguíneos, y reciben diferentes combinaciones de HRT hasta que se logra un alivio adecuado de sus señales. Se requiere al menos un mes para determinar si un tratamiento es efectivo y tolerable para la paciente. Se recomienda seguimiento anual, en tanto el tratamiento continúe. Si se confirma deficiencia androgénica en los resultados de laboratorio, aun cuando no esté aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), algunos médicos pueden agregar un andrógeno [testosterona micronizada o dehidroepiandrosterona (*micronized testosterone* o *dehydroepiandrosterone,* DHEA)] al HRT. El reemplazo con andrógenos tiene como objetivo mantener la masa y fuerza musculares.

Recientemente, la Women's Health Initiative (WHI) llevó a cabo un extenso estudio que incluyó a más de 16 000 mujeres mayores de 50 años, lo que aportó resultados que disminuyeron el entusiasmo creciente de dar HRT a las mujeres posmenopáusicas. En el estudio se informaron datos de que las mujeres que tomaron la combinación de estrógenos-progesterona diariamente, durante al menos 5 años, presentaron mayor riesgo de infarto del miocardio no fatal, tromboembolia, enfermedad vascular cerebral, cáncer de mama y demencia, incluyendo enfermedad de Alzheimer. Al mismo tiempo, se encontró disminución del riesgo de cáncer de colon y fracturas óseas (véase la sección sobre osteoporosis). Este estudio confirmó los resultados de una segunda investigación, también extensa, en mujeres posmenopáusicas, Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). La rama de tratamiento con estrógenos combinados, del estudio WHI, fue suspendida, ya que los beneficios no sobrepasaron a los riesgos cardiovasculares. La reacción inmediata de la comunidad médica fue recomendar a las pacientes que discutieran el uso de HRT con sus médicos y que buscaran alternativas terapéuticas con la guía de ellos.

El HRT todavía es un tratamiento aceptable para el alivio de los síntomas posmenopáusicos. Aún es el tratamiento más efectivo para aliviar las ondas de calor, los problemas de sueño y la resequedad vaginal. La recomendación ahora es tomar la dosis mínima efectiva y por el menor tiempo (es decir, no en forma indefinida). Como siempre, se recomienda a las mujeres que se sometan a un examen médico y mamario regular con mamografías periódicas durante el tratamiento y después del mismo.

Al mismo tiempo, se encuentran en desarrollo otros fármacos conocidos como SERM (moduladores selectivos de los receptores de estrógenos). Los medicamentos como el reloxifeno son estrógenos sintéticos específicos para receptores estrogénicos, relacionados con los huesos (osteoporosis), y no afectan otras partes del cuerpo.

Para las mujeres que no tienen menopausia por la edad, sino que presentan deficiencia hormonal como resultado de cirugía, todavía se considera apropiada la terapéutica hormonal de reemplazo. El objetivo terapéutico después de la extirpación ovárica en mujeres menores de 50 años es restablecer los niveles de estrógenos y progesterona en rangos más representativos de apoyo endocrinológico y aportar una retroalimentación cíclica adecuada al hipotálamo.

Osteoporosis

Abundantes pruebas han confirmado que la depleción de estrógenos, y no el proceso de envejecimiento *per se*, contribuye a la pérdida ósea en las mujeres posmenopáusicas. Conforme decaen los niveles estrogénicos, la resorción ósea excede a la formación de los mismos, en particular en el hueso trabecular. Esto ocasiona reducción de la masa ósea, conocida como **osteoporosis**. Ante la presencia de ingesta baja de calcio y ejercicio inadecuado de resistencia a la gravedad, se pueden presentar fracturas ante lesiones aparentemente poco graves. La incidencia de fracturas y osteoporosis es mayor en las mujeres posmenopáusicas que en los varones, pero pueden ser asintomáticas en ambos casos. Algunos pacientes se quejan de dolor agudo en el área de la fractura o de dolor lumbar bajo crónico; sin embargo, por lo general la mayor parte de las fracturas se descubren en radiografías realizadas para evaluación de algún otro problema médico. Estos pacientes no se dan cuenta de que su esqueleto debilitado ha sufrido una lesión. Los huesos principalmente afectados en las mujeres posmenopáusicas son las vértebras (fracturas por choque) y la región distal del radio. La tensión o presión mecánica, aun la originada por levantarse de estar sentadas, es suficiente para producir fracturas en estas pacientes.

Las mujeres con osteoporosis establecida pueden requerir de un método multidisciplinario para reducir o eliminar los factores que las predisponen a las fracturas y aumentar los elementos que fortalecen las defensas naturales del cuerpo. Entre

los factores negativos que pueden eliminarse se incluye al tabaquismo, el consumo bajo de calcio (se recomienda aumentarlo a 1 500 mg diarios), el consumo alto de cafeína y fosfatos, el estilo de vida sedentaria y la deficiencia estrogénica. El calcio se puede consumir con facilidad en la dieta, ya que un vaso de leche descremada de 8 oz, 1 oz de queso y una taza de yogurt contienen entre 300 y 400 mg de calcio cada uno. De otra forma, se pueden tomar suplementos de carbonato de calcio. El ejercicio donde no se carga peso, como la caminata o la natación, son medios excelentes para incrementar el apoyo muscular al esqueleto y minimizan el potencial de fracturas por resistencia de peso.

Todas estas recomendaciones son importantes y se deben comenzar en la etapa perimenopáusica para prevenir la osteoporosis, particularmente en mujeres con historia familiar de osteoporosis, en aquellas de origen caucásico o asiático, con masa corporal delgada y corta estatura, o con menopausia prematura. Éstos son los principales factores de riesgo de osteoporosis en mujeres. Ya sea que se sigan tempranamente o no, estas recomendaciones positivas deben acompañar a la terapéutica hormonal de reemplazo en las mujeres posmenopáusicas. Como las hormonas tienen efectos en el metabolismo óseo, los estrógenos están indicados en el tratamiento y la prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Los estrógenos reducen la pérdida ósea de calcio y se recomiendan como parte del tratamiento multifocal con dieta, suplementos de calcio y ejercicio. En las mujeres que ya presentan osteoporosis, se ha demostrado que el tratamiento estrogénico aumenta la densidad ósea mineral (*bone mineral density,* BMD). Si este tratamiento se interrumpe, de nuevo se acelera la pérdida de densidad ósea. Esta acción benéfica en la reducción de las fracturas óseas por aumento de la densidad ósea en mujeres posmenopáusicas se confirmó en el estudio WHI. Sin embargo, el reemplazo estrogénico en las mujeres posmenopáusicas con el útero intacto puede no ser la primera línea de tratamiento, porque el beneficio óseo quizá no sobrepase los efectos negativos en el corazón. A las mujeres posmenopáusicas que aún no presentan osteoporosis por deficiencia estrogénica o de origen senil se les puede recomendar el uso de suplementos de calcio. Aquellas con historia familiar de osteoporosis o las que empiezan a presentar evidencias de pérdida ósea pueden iniciarse con otras alternativas, como los bifosfonatos (véase capítulo 38). Por último, los resultados del estudio WHI han proporcionado una nueva perspectiva sobre amplias recomendaciones para el uso de estrógenos en la prevención de osteoporosis en mujeres mayores de 60 años. Debido al informe de aumento del riesgo de demencia, en el estudio WHI, el tratamiento estrogénico debiera reservarse para tratar los síntomas de la menopausia en mujeres jóvenes, más que para terapéutica a largo plazo de la osteoporosis en mujeres mayores. Los estrógenos siempre son un tratamiento de reemplazo, y no se tiene la intención de administrarlos a mujeres con ovarios funcionales y producción estrogénica normal.

Prevención de la enfermedad cardiovascular

Otro aspecto de creciente interés en cuanto al tratamiento de reemplazo es la demostración de que los estrógenos tienen en las mujeres un efecto cardioprotector. La incidencia de enfermedad vascular cerebral e infarto del miocardio en las mujeres es menor que en los varones hasta los 50 años de edad, cuando el riesgo se vuelve el mismo para varones y mujeres. Se ha demostrado que los estrógenos disminuyen la presión sanguínea, las lipoproteínas de baja densidad (colesterol de las LDL) y los niveles séricos de insulina. Al mismo tiempo aumentan los niveles de lipoproteínas de alta densidad (colesterol de las HDL). Se pensaba que todos estos efectos contribuyen directamente a la disminución del riesgo de enfermedad coronaria y aterosclerosis. Los progestágenos no tienen el mismo efecto cardioprotector (aumentan las LDL).

El HRT ya no se recomienda como tratamiento para la prevención de enfermedad coronaria en mujeres o para proteger a las pacientes con enfermedad coronaria previa. Los resultados de los estudios que ocasionaron el uso de estrógenos como cardioprotectores parecen haberse realizado en mujeres que, como grupo, tenían mejores niveles de colesterol y estilos de vida más saludables, lo cual favorecía un ambiente bueno para su corazón. Por lo tanto, el tratamiento estrogénico solo pudo no haber marcado la diferencia.

Fuentes estrogénicas alternativas

Hay muchas mujeres que piensan que la deficiencia estrogénica es de orden natural y no desean el reemplazo con estrógenos, otras prefieren usar fuentes más naturales de estrógenos. Los fitoestrógenos son estrógenos extraídos de plantas, o que se absorben en alimentos que contienen fitoestrógenos como la menta. Los productos de soya, particularmente, son una excelente fuente de isoflavonas, que son fitoestrógenos. La adición de soya en la dieta disminuye el colesterol total y el de LDL. Las formas más comunes de la soya son el tofu, la leche de soya, el tempeh, la harina de soya y los polvos de proteína de soya saborizados. Estos productos se encuentran fácilmente en tiendas especializadas de comida, tiendas de comida saludable y tiendas de suplementos vitamínicos y nutricionales.

Anticonceptivos orales

La combinación de derivados estrogénicos y de progesterona se utiliza para evitar el embarazo.

Como se mencionó, los altos niveles hormonales de estrógenos y progesterona inhiben la liberación de FSH y LH. Por lo mismo, los folículos ováricos no maduran ni se produce la ovulación. Además ocurren cambios endometriales y del moco cervical que trabajan contra la penetración espermática y la implantación del cigoto. Éste es el método más común de anticoncepción en las mujeres. Si se combinan técnicas de esterilización en el varón y la mujer (oclusión tubárica y vasectomía), entonces, la anticoncepción oral queda en segundo lugar. La secuencia usual es tomar una tableta (comenzando en el día 5 del ciclo menstrual) durante 20 a 21 días consecutivos. Pocos días después de la última tableta, se presenta el sangrado (menstruación) y se vuelve a repetir el ciclo. Para eliminar la necesidad de contar los días entre cada ciclo, algunos productos contienen 7 tabletas inertes o con suplementos de hierro. Con estos productos, las mujeres toman una tableta cada día del ciclo. En los cuadros 37:2 y 37:3 se muestran algunos anticonceptivos orales.

Los anticonceptivos orales combinados (estrógenos-progesterona) difieren en la potencia de sus componentes así como en el componente que tiene la actividad predominante. Sin embargo, el mecanismo de acción anticonceptiva es similar.

También existen anticonceptivos orales que contienen únicamente progesterona (progestágenos). Aún no se entiende el mecanismo de acción, pero al parecer estos anticonceptivos alteran el moco cervical y el tejido endometrial, de tal forma que interfieren con la implantación. Estos anticonceptivos tienen una tasa levemente superior de fallas que los productos combinados.

La mayor parte de los anticonceptivos orales se toman como píldoras individuales cada día, aunque el quinestrol puede tomarse una vez por semana. La sustancia activa se almacena en la grasa corporal, y a lo largo de varios días se difunde lentamente hacia el torrente sanguíneo donde se metaboliza para formar un estrógeno activo, el etinilestradiol. Las píldoras de dosis bajas, 20 a 35 μg de estrógenos, se utilizan ahora de manera sistemática, más que las dosis de 100 o 150 μg de años previos. El intervalo de las dosis de progestágenos es más flexible y va de 0.15 mg de desogestrel o levonorgestrel, hasta 1.0 mg de noretindrona o diacetato de etinodiol. (*Nota:* la cantidad de estrógenos está en microgramos y la de progestágenos en miligramos.) Con el uso de anticonceptivos orales puede existir manchado por sangrado cuando se olvida una dosis y aumentar la posibilidad de ovulación con cada día de olvido. Si dejan de presentarse dos periodos menstruales seguidos al inicio de la anticoncepción, aun cuando la paciente haya seguido en forma precisa el tratamiento anticonceptivo, debe evaluarse la posibilidad de embarazo antes de continuar. Después de varios meses de tomar los anticonceptivos, el flujo menstrual disminuye sin que esto sea una señal de embarazo. Por lo general, se pueden ajustar las dosis a niveles aun efectivos para evitar los efectos indeseables que experimenta la paciente.

En la mayor parte de los casos, la efectividad se relaciona directamente con el apego al esquema de toma diaria de la píldora. Cualquier factor que facilite este apego disminuirá la posibilidad de falla. Los anticonceptivos de largo plazo utilizados actualmente incluyen a los dispositivos de liberación del fármaco y los productos de liberación lenta. Entre los avances más recientes en la anticoncepción reversible se encuentra el desarrollo de los implantes anticonceptivos. El levonorgestrel, un progestágeno envuelto en seis cápsulas flexibles (*Silastic*), se implanta directamente por debajo de la piel en el antebrazo. El único aspecto importante de este sistema es que su expectativa de vida es hasta de cinco años.

La dosis de progestágeno (36 mg) que se libera de cada cápsula está técnicamente diseñada para otorgar una anticoncepción adecuada, y para asegurar que los niveles sanguíneos de progestágenos disminuyan a lo largo del tiempo (años). Al final de los cinco años, se puede insertar un nuevo paquete de cápsulas (ya que las viejas se retiran) para continuar la anticoncepción. La infección o expulsión de la cápsula del sitio de incisión (implantación), no ha sido frecuente en las mujeres que se lo han colocado. Sin embargo, si se presenta una infección persistente, las cápsulas deben ser reemplazadas. Los fabricantes de *Norplant* han notificado a los médicos y a las mujeres que utilizan actualmente este sistema que ya no se venderá por inconsistencias en su disponibilidad en el mercado. Durante el periodo de transición, las mujeres deben iniciar otro anticonceptivo apropiado hasta que se retire el implante anticonceptivo.

El *Progestasert* es un reservorio en forma de T con progesterona (38 mg) que se inserta en el útero (intrauterino). Este dispositivo libera concentraciones anticonceptivas de progesterona en el tejido local, durante un año. Su mecanismo de acción está dirigido a interrumpir el embarazo en el tejido uterino. Este producto no evita la ovulación, por lo tanto hay mayor riesgo de embarazo ectópico (ovulación e implantación afuera del útero).

La medroxiprogesterona se encuentra disponible para inyección IM y brinda anticoncepción durante tres meses.

Los anticonceptivos hormonales se han utilizado en forma indefinida. No existen requerimientos obligatorios de un "periodo de descanso" de este tratamiento. Estos anticonceptivos deben suspenderse cuando se presenta una condición médica en la que el tratamiento hormonal está contraindicado, por ejemplo, cáncer, tromboflebitis. La decisión de las mujeres en cuanto a usar tratamiento hormonal, incluso en forma de anticonceptivos orales durante largo tiempo, puede volverse aún más compleja.

Todavía faltan algunos años antes de que los resultados de los estudios más nuevos se entiendan por completo.

Fármacos de la fertilidad

Anovulación

Los medicamentos que inducen la ovulación se conocen como **fármacos de la fertilidad**. Actualmente existen dos tipos químicos de fármacos de la fertilidad: uno sintético y tres hormonas proteicas extraídas de fluidos humanos. Estos medicamentos se utilizan en pacientes que desean embarazarse pero que por alguna razón no ovulan o liberan el ovocito. La anovulación puede ocurrir porque no funcionan los ovarios (no pueden responder), o porque no responden al nivel de las hormonas endógenas de la hipófisis anterior. Si los ovarios no funcionan, los niveles de LH y FSH se encontrarán elevados, ya que existirá un intento continuo de estimular la ovulación. La elevación de dichos niveles es indicativa de falla ovárica primaria. Actualmente no existen medicamentos que puedan revertir la falla ovárica primaria. Otras causas de anovulación pueden tratarse con estimulantes exógenos que inducen el crecimiento y la maduración folicular. En estas pacientes, la fertilización y la implantación pueden ocurrir *in utero*. Por lo mismo, durante el breve lapso después de que se ha liberado el ovocito, las parejas deben tener coito diariamente para que se logre la fertilización. De otra forma, existen numerosas tecnologías de reproducción asistida, como la fertilización *in vitro*, en la que la ovulación se puede estimular en forma exógena antes de cultivar al huevo para su fertilización afuera del cuerpo. Después, hay la posibilidad de que se pueda realizar la implantación en el donador o dentro de un útero subrogado.

Estimulantes sintéticos de la ovulación

El clomifeno es un medicamento no esteroideo, sintético, que tiene ciertas propiedades antiestrogénicas. Se piensa que estimula la liberación de LH y FSH en la adenohipófisis. Por lo tanto, incita el desarrollo del folículo ovárico y la ovulación. El clomifeno también se une a los receptores estrogénicos (bloqueando la interacción con los estrógenos), y mediante este mecanismo se cree que tiene actividad antiestrogénica. El hipotálamo y la hipófisis interpretan el efecto antiestrógeno como si hubiera niveles bajos de estrógenos, y responden aumentando la secreción de LH y FSH. Este aumento y la secreción de gonadotropinas provoca estimulación multifocal de los ovarios. En ocasiones, con el uso de este fármaco se produce más de un huevo, lo que se traduce en aumento de la incidencia de embarazos múltiples (gemelos).

El clomifeno no puede inducir la ovulación en pacientes que tienen disfunción ovárica y no responden a la estimulación fisiológica normal. A menudo este fármaco se utiliza en mujeres de 35 a 50 años de edad, una población en la que aumenta el riesgo de cáncer de endometrio o la disfunción ovulatoria por efectos de la edad. Por lo tanto, el clomifeno no debe administrarse sin realizar primero un examen pélvico diagnóstico concienzudo.

Administración del fármaco

El clomifeno se absorbe rápidamente después de su administración oral. El protocolo estándar para inducir la ovulación es un tratamiento de cinco días, comenzando el quinto día del ciclo menstrual de la paciente. Se pueden requerir uno, dos o tres ciclos de tratamiento para lograr por lo menos un folículo maduro. Si no se da la ovulación dentro de los 31 días siguientes después del primer ciclo (50 mg/día durante cinco días), se debe administrar el segundo ciclo con 100 mg/día durante cinco días. La mayoría de las mujeres responde. Sin embargo, si para el tercer ciclo aún no hay ovulación, se debe reevaluar a la paciente en búsqueda de otras condiciones responsables.

Estimulantes polipeptídicos de la ovulación

Algunas hormonas proteicas, extraídas de la orina, se utilizan para inducir ovulación junto con un polipéptido producido en el tejido placentario. La gonadotropina puede extraerse del útero de mujeres posmenopáusicas (urofolitropina) o puede asimismo purificarse (menotropinas) de la orina. Estas hormonas actúan como la LH y la FSH estimulando la maduración folicular y su ruptura. Después de la última dosis de gonadotropina, se administra gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin,* HCG) para la producción de progesterona en el cuerpo lúteo del folículo roto. Si se implanta el huevo fertilizado, la placenta desarrollada suplirá la fuente endógena de HCG. Las gonadotropinas son polipéptidos asombrosos. Por ejemplo, la HCG tiene una secuencia de aminoácidos (subunidad α) que es idéntica a LH, FSH y TSH endógenas. Aunque estas hormonas se utilizan principalmente en mujeres, las menotropinas y la HCG se utilizan también para estimular la espermatogénesis en varones. En ellos, la HCG estimula a las células de Leydig de los testículos para que produzcan andrógenos e incita el descenso de los mismos en ciertos tipos de criptorquidia prepuberal e hipogonadismo.

Administración de fármacos

La urofolitropina y la menotropina se administran por vía intramuscular en uno o tres ciclos. El primero consta de 75 UI/día durante siete a 12 días, seguido de 5 000 a 10 000 U IM de HCG, un día después de la última dosis de tropinas. La dosis de tropinas representa 75 UI de LH y 75 UI de FSH. Se deben examinar las concentraciones urinarias de estrógenos para determinar si se están desarrollando múltiples folículos (> 150 μg en 24 h) o sólo un folículo dominante.

Se debe recomendar a las parejas evitar el coito si se están desarrollando múltiples folículos por el riesgo de fertilización múltiple. Se recomienda reevaluación de la paciente si no ocurre ovulación después de tres ciclos de tratamiento.

NOTA PARA EL PROFESIONAL DE CUIDADOS DE LA SALUD

Se ha informado un síndrome adictivo con el uso prolongado de andrógenos anabólicos, caracterizado por incapacidad para dejar de usar el fármaco y apetencia por el mismo después de su suspensión. Por esta razón, además de su potencial de abuso en atletas, se ha reclasificado a los esteroides anabólicos como sustancias controladas, esquema C-III.

Trastornos del sangrado menstrual

En las mujeres no menopáusicas, los trastornos menstruales (**amenorrea** —ausencia de menstruación— y **dismenorrea** —menstruación con dolor o dificultad—) y la tumefacción mamaria posparto pueden tratarse con estrógenos, progesteronas o la combinación de estrógenos y progesterona. Los estrógenos se administran dentro de las primeras 8 h posparto, para disminuir la tumefacción mamaria, aunque por lo general las pacientes responden al tratamiento con analgésicos y medidas de apoyo hasta que hay resorción por el tejido y se pueden evitar los riesgos de la administración de estrógenos. La administración de 5 a 10 mg diarios de progesterona IM, durante ocho días, produce sangrado en la amenorrea y ayuda a que se presenten ciclos espontáneos normales si hay sangrado uterino disfuncional.

Tratamiento para el cáncer

Algunos tipos de cáncer, en especial los de mama, útero y próstata, parecen ser dependientes de la presencia de hormonas sexuales. En algunos casos, la extirpación de los ovarios o los testículos da buenos resultados. En otros, el uso de hormonas sexuales parece antagonizar el crecimiento tumoral, en especial si se aplican en el sexo opuesto. El megestrol se utiliza específicamente para el tratamiento de carcinoma de mama avanzado y la medroxiprogesterona como tratamiento adyuvante y paliativo de cáncer endometrial no operable o de cáncer renal. El dietilestilbestrol se utiliza para casos no operables de cáncer prostático si el paciente no tiene un tumor dependiente de estrógenos o un problema tromboembólico activo.

Efectos adversos de las hormonas femeninas

Entre los efectos adversos por estrógenos y progestágenos se encuentran náuseas, vómito, cefalea, mareo, irritabilidad, depresión, retención hídrica, tumefacción mamaria y ganancia de peso. Por lo general, la intensidad de estas molestias no requiere intervención médica; puede mejorar si se reduce la dosis o se cambia a otro producto. Por lo general, el sangrado intermenstrual o la amenorrea se soluciona y se alcanza un patrón constante, después de tres meses de continuar el tratamiento. Sin embargo, el tratamiento hormonal continuo se ha asociado a efectos graves que requieren su suspensión.

Los anticonceptivos orales se han asociado a tromboflebitis, enfermedad vascular cerebral e infarto del miocardio (ver nota, página 433). La literatura recientemente publicada, que ha incluido a cientos o miles de mujeres, ha aportado nuevos puntos de vista sobre los riesgos con la exposición a estrógenos. Parece que en los últimos 20 años las mujeres han sido guiadas cuidadosamente en la selección apropiada de los anticonceptivos orales, tomando en cuenta los factores de predisposición para eventos cardiovasculares. Así, no se les han recetado anticonceptivos orales a aquellas con historia familiar o diagnóstico actual de hipertensión, diabetes o hipercolesterolemia; en todo caso se les han dado dosis menores. Gracias a esto, es posible evaluar la incidencia de trastornos cardiovasculares en mujeres sin factores de riesgo, expuestas a diferentes dosis de estrógenos, dosis altas y tratamiento por largo plazo (50 a 100 μg), *versus* dosis bajas por largo plazo (20 a 35 μg). Esto ayudará a tener una visión más clara del riesgo de exposición a los estrógenos sin la complicación de condiciones subyacentes. Los resultados demuestran que el uso de anticonceptivos orales en dosis bajas no aumenta

el riesgo de enfermedad vascular en las mujeres; sin embargo, el uso de estos anticonceptivos junto con el tabaquismo sigue siendo un factor de riesgo de choque hemorrágico. Además, como los estrógenos disminuyen a las LDL y aumentan el colesterol de las HDL, se reduce en 20 a 50% el riesgo de presentar enfermedad coronaria (resulta interesante que los estrógenos de aplicación transdérmica que pasan por el hígado, inicialmente no parecen tener efectos cardioprotectores).

Las mujeres que por alguna razón requieren tratamiento hormonal prolongado deben ser vigiladas en forma estrecha, tomar las dosis efectivas mínimas y ser revisadas anualmente. No existen pruebas que indiquen que las hormonas de origen natural sean más seguras que las sintéticas; la clave al parecer consiste en encontrar la dosis mínima efectiva más apropiada. Tanto la dosis como el tiempo de tratamiento parecen ser dos factores importantes asociados con la presentación de efectos adversos, una vez considerados los factores de riesgo propios de la paciente.

Fármacos para la fertilidad

El síndrome de hiperestimulación ovárica es un efecto adverso importante debido a su potencial para asociarse a fertilización múltiple. Casi todos los médicos que practican técnicas de reproducción asistida son especialistas conocedores de los riesgos físicos para la madre y el feto. Aunque pueden revisar la actividad bioquímica, sólo la abstinencia del coito puede asegurar que no ocurra fertilización múltiple. Otros efectos que se pueden presentar durante el tratamiento son distensión, dolor gástrico o pélvico, crecimiento ovárico, quistes ováricos, visión borrosa y reacciones de hipersensibilidad. Las oleadas de calor, el malestar mamario, la cefalea y las náuseas se relacionan directamente con las acciones antiestrogénicas del clomifeno. Los varones pueden presentar ginecomastia, dolor mamario y mastitis.

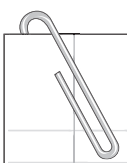
Riesgos de la terapia hormonal de reemplazo

Los graves efectos cardiovasculares que se asocian al tratamiento con anticonceptivos orales también parecen existir en las mujeres posmenopáusicas que reciben terapéutica hormonal de reemplazo. En estudios recientes se demostró que en las mujeres posmenopáusicas que tomaron estrógenos conjugados hasta por 10 años, el riesgo de muerte por cualquier causa disminuyó en 37%. Esto se debe al uso de dosis menores. Los estrógenos protegen de la osteoporosis y reducen la fatalidad. Aunque los médicos recomiendan a las mujeres comenzar el tratamiento estrogénico después de la menopausia, se estima que 70% de las prescripciones nunca son surtidas, ¿por qué? La razón es que la población, cada vez más informada de mujeres posmenopáusicas (40 millones), se encuentra preocupada por dos efectos específicos a largo plazo con el tratamiento hormonal: el cáncer endometrial y el de mama.

El tratamiento estrogénico sin la contraparte (de progesterona) se asocia a aumento del riesgo de cáncer de endometrio en las mujeres posmenopáusicas. Este riesgo es una a seis veces mayor que el de cáncer endometrial en las mujeres con útero intacto que nunca toman estrógenos endógenos. Si se considera una multiplicidad de factores, el riesgo varía entre dos y 13 veces más. Los progestágenos que ahora se adicionan a la terapéutica de reemplazo reducen el riesgo de cáncer de endometrio, pues retroalimentan negativa y directamente a los receptores estrogénicos.

El riesgo de cáncer de mama no parece tener una historia similar. Las mujeres con historia de menarca de inicio temprano y menopausia tardía (producción prolongada de estrógenos naturales) que toman HRT parecen tener mayor incidencia de cáncer de mama. Estas son mujeres con ovarios intactos cuando tienen la menopausia. No se sabe aún si esta incidencia se debe a una acción sinérgica de los estrógenos sobre el tejido mamario o a un mejor seguimiento de las mujeres.

De cualquier forma, si existe historia de cáncer de mama en la paciente o en su familia, se recomienda evitar el HRT.



NOTA PARA EL PROFESIONAL DE CUIDADOS DE LA SALUD

Se debe indicar a las pacientes que reciben tratamiento hormonal que informen a su médico si ocurre dolor o alteración de la visión (**diplopía** —visión doble—) o pérdida de la misma. El dolor de piernas, cintura, pecho y los cambios en la visión pueden deberse a trombosis, y por lo tanto requerir la suspensión inmediata del medicamento. Se debe acudir al médico si la paciente presenta disnea, sangrado anormal, tumores mamarios y coloración amarillenta de la piel o los ojos.

En el HRT, las mujeres se enfrentan a una decisión compleja: tener buena salud, mejorar la longevidad, o la posibilidad de cáncer. Las mujeres se están anticipando a exponerse a las hormonas durante 40 o más años (tratamiento de por vida), y el riesgo elevado de cardiopatía, osteoporosis, o ambas no se presenta sino hasta 10 a 20 años después de la

menopausia. Una hipótesis es que el HRT no necesita comenzar sino mucho después (a los 60 años de edad) para que los beneficios a largo plazo sobrepasen los riesgos potenciales. Mientras tanto, el siguiente paso significativo en el desarrollo de esta área de la farmacología posiblemente será el diseño especial de moléculas hormonales que no se asocien con cáncer de endometrio, mama, o ambos.

Contraindicaciones

Los anticonceptivos orales no deben usarse en mujeres con historia de tromboflebitis, enfermedad hepática, tumores mamarios no estudiados o sangrado transvaginal no explicado, por sus efectos adversos potencialmente riesgosos para la vida. Si existe sangrado transvaginal persistente y la paciente aún tiene útero, se debe descartar la posibilidad de carcinoma. Las mujeres con historia de diabetes, hipertensión o convulsiones pueden no ser buenas candidatas para tomar anticonceptivos orales.

Tanto los estrógenos como los anticonceptivos orales están contraindicados en las mujeres embarazadas o con un tumor dependiente de estrógenos. El uso de estrógenos durante el embarazo temprano puede afectar el desarrollo fetal. Aun con la exposición intrauterina localizada a las hormonas femeninas se han presentado defectos cardiacos congénitos y defectos en el desarrollo de las extremidades. Los fármacos para la fertilidad también están contraindicados en la insuficiencia ovárica primaria y durante el embarazo. Se han presentado defectos al nacimiento en pacientes expuestas a gonadotropinas o clomifeno durante el embarazo. Los estrógenos, los progestágenos y los medicamentos inductores de la ovulación se encuentran dentro de la categoría X de la FDA para su uso durante el embarazo: el riesgo sobrepasa claramente cualquier posible beneficio.

El dietilestilbestrol (*diethylstilbestrol,* DES) se ha asociado a alteraciones en el desarrollo fetal si se administra a mujeres embarazadas. Se ha informado que los fetos del género femenino expuestos *in utero* al DES presentaron cambios en el tejido vaginal y cervical (adenosis vaginal y cáncer vaginal o cervical) que no fueron evidentes sino hasta que el producto maduró. También se han presentado anormalidades congénitas, como problemas estructurales del tracto genitourinario en los varones expuestos al DES *in utero*. Vale la pena mencionar que el DES es un anticonceptivo eficaz poscoito si se toma dentro de las siguientes 72 horas después del coito (25 mg bid durante cinco días). Sin embargo, en la actualidad se considera un tratamiento de urgencia y no un método rutinario de control prenatal.

Interacciones farmacológicas

Los informes de las interacciones farmacológicas con el uso de estrógenos o progestágenos se ha relacionado principalmente con la utilización de anticonceptivos orales. Aunque se han indicado numerosos medicamentos, por lo regular no se sobrepasan las pruebas de interacciones clínicamente importantes. Sin embargo, es bastante prudente que las pacientes que toman anticonceptivos orales que busquen otra forma alternativa de anticoncepción si también se utilizan los siguientes fármacos: barbitúricos, carbamacepina, griseofulvina, neomicina, penicilina, fenitoína, salicilatos, tetraciclinas y rifampina. Estos fármacos pueden incrementar el metabolismo de los anticonceptivos orales, por lo que se reduce su efectividad. Los estrógenos no relacionados necesariamente con los anticonceptivos orales han reducido la depuración de los corticosteroides, y prolongado la acción de los esteroides. También se ha llegado a la hipótesis de que la retención de líquidos inducida por los anticonceptivos puede precipitar las convulsiones en pacientes epilépticas. Aunque se requieren pruebas adicionales para apoyar estas propuestas, debe utilizarse una forma alternativa de anticoncepción en pacientes que se hallan en riesgo. Los estrógenos interactúan con las hidantoínas utilizadas para el control de las convulsiones, lo que da por resultado adelanto de la hemorragia, manchado y embarazo.

Se ha informado que los anticonceptivos orales disminuyen la respuesta anticoagulante al dicumarol. El mecanismo al parecer implica la estimulación de los factores de la coagulación inducida por la hormona más que la interferencia con el metabolismo de los anticoagulantes orales. Los anticonceptivos orales incrementan la eliminación del clofibrato y aumentan la depuración de las benzodiacepinas al promover su metabolismo. Esto puede reducir la eficacia del clofibrato y las benzodiacepinas en algunos pacientes.

Consideraciones especiales

A las mujeres interesadas en utilizar anticonceptivos orales se les debe indicar el uso apropiado de estos fármacos, así como los riesgos relacionados. Un producto combinado o un producto sólo con progestágeno se debe tomar todos los días según las indicaciones del fabricante. Las mujeres sexualmente activas deben estar conscientes de que si no toman el fármaco según lo programado, se incrementa el riesgo de volverse a embarazar. Si se pasan por alto dos periodos menstruales consecutivos mientras se toman los anticonceptivos orales, deberá consultarse al médico de inmediato, quien llevará a cabo las pruebas apropiadas para determinar si ha ocurrido el embarazo. Tales precauciones son clara garantía de los riesgos de exposición a esas hormonas del embrión o el feto en desarrollo. Las mujeres que utilizan anticonceptivos orales y desean volver a embarazarse deberán suspender el medicamento tres meses antes de tratar la concepción y usar un control alterno del nacimiento durante ese tiempo.

Las mujeres diabéticas que reciben tratamiento hormonal pueden presentar cambios en la tolerancia a la glucosa, por eso se les debe avisar que pueden tener modificaciones de la glucemia y los síntomas que pueden acompañar a esos cambios.

Las mujeres que decidan colocarse un dispositivo intrauterino deben hacerlo justo después de que termine el sangrado menstrual, y luego de confirmar que no hay embarazo mediante un examen negativo. El dispositivo se debe cambiar cada 12 meses. Si en algún momento durante el año no se observan los hilos del dispositivo, el médico debe retirarlo y reemplazarlo.

Hormonas sexuales masculinas (andrógenos)

Las hormonas sexuales masculinas se conocen como **andrógenos**. La hormona masculina principal es la testosterona, producida en los testículos. La corteza suprarrenal en ambos sexos, produce pequeñas cantidades de otras hormonas masculinas. La producción de testosterona es controlada por la liberación de LH, también conocida como hormona estimulante de las células intersticiales (*interstitial cell-stimulating hormone,* ICSH), que se secreta en la adenohipófisis. La función principal de la testosterona es estimular el desarrollo de los órganos sexuales masculinos (próstata, vesículas seminales, escroto y pene) y mantener las características sexuales masculinas (distribución del pelo, engrosamiento de las cuerdas vocales y cambios en la musculatura) en el varón. Además, la testosterona tiene un efecto anabólico que promueve la síntesis y retención de proteínas (músculo y hueso) en el cuerpo.

Andrógenos

Las deficiencias de testosterona pueden deberse a problemas hipofisiarios, falla testicular o castración. Se administran andrógenos como tratamiento de reemplazo para mantener las características sexuales masculinas y la función de los órganos. Por lo general, se prefiere usar testosterona y no otros andrógenos sintéticos. La testosterona se metaboliza en el intestino y el hígado; por lo tanto, se prefiere la administración por vía intramuscular para lograr niveles sanguíneos adecuados. Esta hormona se encuentra disponible para inyección en una suspensión acuosa o de aceite (de acción corta). Además, existen varias preparaciones de depósito que confieren concentraciones sanguíneas adecuadas durante cuatro semanas. Existen dos productos de parches transdérmicos de testosterona que no pueden aplicarse de la misma manera. El parche *Transderm* se usa en la región escrotal durante 24 horas y se cambia diariamente durante ocho semanas. Si no se presenta el descenso testicular en este periodo, se debe reevaluar la posibilidad de administrar otro tipo de testosterona. El parche *Androderm* se usa con las mismas indicaciones que el *Transderm*, pero no se coloca sobre el escroto, sino en la espalda, el abdomen, los brazos o los glúteos, cada día, hasta que comiencen a verse resultados. El parche debe permanecer en el sitio de aplicación durante 24 horas y después cambiarse de sitio, de tal forma que el lugar inicial se use al menos siete días después. En el cuadro 37:4 se encuentran algunos fármacos andrógenos.

Indicaciones clínicas

Los andrógenos están aprobados para su uso en varones como terapéutica de reemplazo en el hipogonadismo primario, el hipogonadismo hipogonadotrópico, la pubertad retrasada y la impotencia por deficiencia androgénica. El hipogonadismo puede ser congénito o adquirido. En las mujeres está aprobado el uso de andrógenos para el tratamiento de cáncer mamario inoperable y tumefacción mamaria posparto.

Acción anabólica

Muchas enfermedades crónicas se asocian característicamente a catabolismo proteico importante y pérdida de peso. En algunas situaciones clínicas se administran andrógenos por su capacidad de estimular la síntesis de proteínas (**anabolismo**). Por lo general, con el uso de tratamiento anabólico y una dieta diseñada para aumentar la ingesta calórica, los pacientes aumentan su apetito y su peso.

En pacientes con anemia refractaria se han utilizado andrógenos para estimular la producción de células rojas (**eritropoyesis**), particularmente en aquellos con enfermedad renal. Los esteroides anabólicos se han usado como adyuvantes para mejorar el rendimiento de atletas. Aumentan la masa muscular magra, en parte por retención tisular de sodio y agua. Sin embargo, se cuestiona acerca de si este tratamiento de verdad aumenta la capacidad física y amerita la exposición a los efectos adversos potenciales, pues con su uso crónico éstos pueden ser graves e irreversibles.

Uso de andrógenos en las mujeres

El tratamiento androgénico ha sido benéfico en algunos casos de cáncer metastásico de mama, inhibiendo el crecimiento tumoral y conservando los efectos anabólicos de aumento en la síntesis proteica y ganancia ponderal. En el manejo de los síntomas (dolor y edema) asociados a la **enfermedad fibroquística de la mama**, también se han

CUADRO 37:4 Ejemplos de fármacos androgénicos

FÁRMACO*	DOSIS	RUTA	USO
Andrógenos parenterales de corta duración:*			
Testosterona	25 a 50 mg, 2 a 3 veces/semana	IM	Deficiencia androgénica, tratamiento de reemplazo
Sistema transdérmico de testosterona	1 parche en la piel durante 24 horas		Transdérmico
Deficiencia androgénica:			
Testosterona (aceite)	50 a 400 mg cada 2 a 4 semanas	IM	Deficiencia androgénica, terapéutica de reemplazo
	25 a 50 mg/día, 3 a 4 días (40 a 100 mg/m^2/dosis)		Hipogonadismo
	50 a 100 mg 3 veces/semana	IM	Carcinoma mamario
Andrógenos parenterales de larga duración:*			
Testosterona (aceite)	50 a 400 mg cada dos semanas	IM	Deficiencia, tratamiento de reemplazo
	200 a 400 mg cada 2 a 4 semanas		
		IM	Carcinoma mamario
Andrógenos orales:*			
Fluoximesterona	5 a 20 mg/día	PO	Tratamiento de reemplazo
	5 a 10 mg/día durante 4 a 5 días	PO	Tumefacción mamaria posparto
	10 a 40 mg/día	PO	Carcinoma mamario
Metiltestosterona	10 a 50 mg/día (5 a 25 mg) 80 mg/día durante 3 a 5 días	PO PO (bucal)	Tratamiento de reemplazo Tumefacción mamaria posparto
	50 a 200 mg/día (25 a 100 mg) 30 mg/día	PO (bucal)	Carcinoma mamario Criptorquidia
Andrógenos anabólicos:**			
Nandrolona	25 a 50 mg/semana	IM	Cáncer de mama en mujeres
Decanoato de nandrolona	50 a 100 mg/semana 100 a 200 mg/semana	IM	Anemia en las enfermedades renales en mujeres y varones
Oxandrolona	2.5 mg bid a qid c/2 a 4 semanas	PO	Promueven la ganancia ponderal en condiciones en que la pérdida proteica es parte de la causa
Oximetolona	1 a 5 mg/kg/día	PO	Anemias por deficiencia en la producción de glóbulos rojos
Estanozolol	2 mg tid	PO	Anemia aplásica

* No es una lista exhaustiva de productos.
** Estas presentaciones se clasifican como C-III.

utilizado andrógenos aunque este tratamiento se ha reemplazado con otros agentes.

Usos varios

Los andrógenos se han clasificado como fármacos clase III por su alto potencial de abuso y mal uso. Los han utilizado varones que piensan que las acciones anabólicas mantienen la fuerza y virilidad después de los 50 años. Entre los 40 y los 70 años de edad, los varones pierden 5 a 10 kg de masa muscular, 15% de su masa ósea, lo que produce merma de 5 cm de estatura y los niveles de testosterona caen 30%. Un estimado de 15% de los varones a los 70 años de edad tienen impotencia completa. Se ha demostrado que la testosterona aumenta la masa muscular y reduce la pérdida de hueso por excreción de minerales. Aunque mejora el ánimo, la libido y los niveles de colesterol, no corrige la impotencia. En la gran mayoría de los casos, la impotencia a cualquier edad está relacionada con enfermedades vasculares o condiciones que alteran la perfusión tisular como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, el tabaquismo y el alcoholismo. Por años, los atletas, especialmente los fisicoculturistas, han usado testosterona para aumentar el tamaño, la fuerza y la resistencia. Hoy día existen diversas presentaciones de testosterona: tabletas, inyecciones, parches transdérmicos. Como la generación de niños de la posguerra se está acercando a esta edad (50 años o más), existe la posibilidad de que el uso de andrógenos aumente durante los siguientes 10 a 20 años.

La dihidroepiandrosterona (DHEA) se produce naturalmente en las glándulas suprarrenales y promueve la elaboración de testosterona. En la actualidad no se le cataloga como un fármaco, sino como un suplemento nutricional que no requiere receta para su venta. Quienes apoyan el uso de la DHEA creen que los suplementos orales producen los efectos fisiológicos y psicológicos deseados mediante la elaboración de testosterona.

Efectos adversos

Los principales efectos adversos producidos por los andrógenos se deben a sobredosis. En los varones adultos, los altos niveles de testosterona inhiben la liberación de FSH (adenohipófisis), necesaria para la producción espermática. El resultado es **oligospermia** o reducción de la cuenta de espermatozoides. Durante el tratamiento androgénico, los varones que los consumen también pueden presentar ginecomastia y priapismo. En los niños prepúberes ocurre detención del crecimiento por cierre prematuro de las epífisis óseas. En las mujeres aparece masculinización, caracterizada por **hirsutismo**, irregularidades menstruales, cambios en los genitales externos, acné y agravamiento de la voz. Otros efectos adversos son ictericia, náuseas, vómito y diarrea. El uso de dosis altas de testosterona por largo tiempo, como se ve en los atletas, se ha asociado a tumores, disminución del colesterol HDL y esterilidad.

Interacciones farmacológicas

Se ha informado que los esteroides anabólicos alteran los efectos farmacológicos de otros medicamentos, como los anticoagulantes orales, los fármacos antidiabéticos y otros esteroides. Con el uso concomitante puede requerirse disminución de la dosis del anticoagulante oral para mantener el control de la coagulación. Se ha propuesto que los andrógenos pueden disminuir la formación de los factores de formación del coágulo, lo que también se ve afectado con los anticoagulantes orales. Los andrógenos pueden disminuir los niveles de glucosa sanguínea al afectar el metabolismo de los carbohidratos, y en pacientes diabéticos puede requerirse la reducción de insulina o de la dosis de antidiabéticos para mantener glucemias adecuadas. Como los andrógenos son esteroides que facilitan la retención de sodio y agua, si se toman junto con otros esteroides, no sorprende que aumenten el desarrollo de edema.

Consideraciones especiales y contraindicaciones

Los andrógenos están contraindicados en varones con carcinoma de mama o de próstata. Nunca deben usarse durante el embarazo, pues ocasionan **virilización** del feto, si es mujer. Aunque este fenómeno se presenta en cierto grado en las mujeres que se tratan por carcinoma de mama con andrógenos, éstas deben informar los cambios a su médico para evitar efectos virilizantes irreversibles. Los esteroides androgénicos causan retención de sodio, agua y calcio. En algunos pacientes con carcinoma, la hipercalcemia puede ser la señal de que la terapia androgénica se debe suspender.

Como los esteroides androgénicos se metabolizan rápidamente después de una dosis oral, se debe recomendar a los pacientes que toman tabletas bucales que no las traguen, sino que dejen que se disuelvan por debajo de la lengua o en la mejilla. La **absorción bucal** permite que el fármaco salte el paso por el intestino y por el metabolismo hepático. Los pacientes diabéticos con tratamiento androgénico deben acudir a revisión para detectar alteraciones en la tolerancia a la glucosa y ajustar las dosis de sus medicamentos antidiabéticos. De igual manera, los pacientes en anticoagulación oral deben vigilar la aparición de petequias u otros signos de hemorragia que indican la necesidad de ajustar la dosis del anticoagulante mientras continúe el tratamiento androgénico.

IMPOTENCIA

La impotencia es la incapacidad para realizar la función sexual, y en el varón con frecuencia se asocia a disfunción eréctil o incapacidad para tener erección. Ésta puede deberse a daño nervioso o de la médula espinal que hace que los impulsos estimulantes no lleguen a los músculos penianos y produzcan acción muscular. También es un efecto adverso de ciertos medicamentos de uso crónico (p. ej., los fármacos cardiovasculares) que al parecer disminuyen el flujo sanguíneo del pene, inhiben la excitabilidad de los nervios o alteran la actividad psicomotora (cerebral). Cualquiera que sea el mecanismo, todos eliminan o disminuyen la respuesta sexual normal durante la estimulación. Aunque el reemplazo con hormonas masculinas (el tema de este capítulo) no es un tratamiento recomendado o efectivo para la impotencia, la importancia de un tratamiento nuevo, el sildenafil, amerita que se presente aquí.

Indicaciones clínicas del sildenafil

El sildenafil es un inhibidor de la fosfodiesterasa, indicado de manera específica para el tratamiento de la disfunción eréctil en el varón. Una familia de enzimas distribuidas a lo largo del cuerpo, conocidas como fosfodiesterasas (*phosphodiesterases,* PDE), catalizan reacciones que influyen o causan una variedad de acciones musculares y visuales. La familia de las PDE se numera para diferenciarlas como PDE1, PDE2,. . . PDE6. . . Sorprendentemente, el sildenafil inhibe de manera selectiva a la PDE5, que bloquea las reacciones bioquímicas de los vasos sanguíneos del pene, lo cual produce aumento del flujo sanguíneo y rigidez peniana asociada con la estimulación sexual.

Este fármaco no aumenta ni afecta la erección en los varones que no tienen impotencia y no afecta la erección que no se debe a estimulación sexual. La dosis efectiva recomendada es de 25 a 100 mg tomada hasta una hora antes de la actividad sexual, pero debe ingerirse sólo una vez al día. Como existe disfunción fisiológica también en las mujeres, se está evaluando la posible efectividad de este fármaco en ellas. Hasta el momento, no se ha aprobado su uso en mujeres y es categoría B según la FDA para uso en el embarazo.

Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentemente informados durante la investigación del sildenafil son cefalea, humedecimiento de la piel, malestar estomacal, congestión nasal, diarrea y exantema. También se han observado efectos visuales específicos, alteraciones de la visión a color y sensibilidad a la luz o visión borrosa. Aunque se requieren más investigaciones para entender los efectos adversos, llama la atención el hecho de que la PDE6 sea responsable de la visión a color en la retina.

Contraindicaciones

El sildenafil no debe usarse en pacientes que toman nitratos, porque ocurre disminución sinergista de la presión sanguínea que puede producir hipotensión, secuelas cardiovasculares que ponen en riesgo la vida. Aunque el sildenafil aumenta el flujo sanguíneo del pene, no se ha asociado con priapismo (erección sostenida, con frecuencia acompañada de dolor). Sin embargo, este fármaco debe usarse con precaución por los pacientes que puedan tener padecimientos que los predispongan al priapismo, como anemia de células falciformes, leucemia o condiciones anatómicas predisponentes.



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Después de prescribir la terapia hormonal, se debe estar en contacto con los pacientes por vía telefónica o darles cita en el consultorio en cuatro a 12 semanas para conocer sus preocupaciones, qué tan seguros se sienten con el tratamiento, y si lo están siguiendo de acuerdo con las indicaciones. Después de cuatro semanas se pueden pedir niveles séricos de testosterona para confirmar la respuesta a la dosis en los varones. De otra forma, no se requieren exámenes sanguíneos especiales, a menos que se desee evaluar una condición médica. Se debe revisar a los pacientes anualmente. En mujeres se incluye examen de mamas, abdomen y pélvico.

Recuérdese que una vez que se establece la dosis apropiada para la mujer o el varón, el tratamiento se asocia a una autoimagen positiva. Esto anima al paciente a su cumplimiento, lo que es un punto crítico para tener éxito en la anticoncepción, profilaxis contra las enfermedades óseas y cardiovasculares, y alivio de síntomas en enfermos de ambos sexos. La elección apropiada consiste en utilizar la mínima dosis efectiva; usar mayores dosis no es mejor, en especial con los estrógenos, la testosterona y la DHEA. Se debe considerar que los médicos que prescriben no siempre son los que más se visitan para examen físico o por problemas estacionales, por ejemplo gripe y alergia. A las mujeres, los ginecólogos o los especialistas en fertilidad les prescriben hormonas, en tanto que a los varones lo hacen los especialistas en medicina del deporte. Cuando se entreviste o revise a un paciente que esté tomando hormonas, se debe obtener la siguiente información.

Información general

Recomendar siempre al paciente que refiera todos los medicamentos que toma, recetados por cualquiera de sus médicos, aun si los visita ocasionalmente, para que de esta manera la historia sea actual en otros lugares de atención de la salud. Esto incluye la posibilidad de que algún medicamento que se esté tomando pueda disminuir los efectos de alguna hormona o producir algún efecto adverso grave.

Instruir al paciente acerca de que los anticonceptivos orales no protegen del contagio de enfermedades de transmisión sexual ni del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). La única forma de protección de la transmisión microbiana durante el coito es el uso de métodos de barrera como el condón.

A los pacientes que toman clomifeno se les debe recomendar precaución al conducir, operar maquinaria pesada o realizar tareas que requieran coordinación o destreza, pues puede ocurrir mareo, alteraciones visuales y exaltación.

Administración del fármaco

Los medicamentos orales, en especial los anticonceptivos, deben tomarse a la misma hora todos los días. Para mejorar el cumplimiento, el paciente puede tomarlos con alguno de los alimentos o antes de dormir. Se le debe recomendar que apenas haya iniciado el tratamiento con anticonceptivos orales, durante la primera semana utilice algún método alterno extra de control prenatal. Esto da tiempo a que las hormonas alcancen niveles sanguíneos efectivos.

Si el paciente experimenta náuseas o malestar estomacal al tomar el medicamento oral, puede acompañarlo de alimento para minimizar las molestias.

Las tabletas bucales (andrógenos) no deben tragarse. Indicar al paciente para que deje la tableta entre las encías y la parte interna de la mejilla hasta que se disuelva por completo. Mientras tenga todavía la tableta, no debe comer, beber ni fumar.

Los geles vaginales no deben usarse junto con otros tratamientos intravaginales, ni siquiera las duchas. Si la paciente está usando otros productos intravaginales, recomiende aplicar el gel seis horas antes o después del otro producto.

Explicar al paciente la aplicación apropiada de los parches transdérmicos de testosterona. Que tenga claro cuál sistema de parches está usando (el *Transderm* se pone sobre el escroto y el *Androderm* no). La piel debe limpiarse y rasurarse en seco si es necesario, para que el parche se adhiera bien.

Menopausia

Existen algunos cambios en la dieta y el ambiente que con frecuencia ayudan a minimizar los precipitantes de los síntomas. Los síntomas vasomotores pueden ser precipitados por una gran variedad de sustancias, como alcohol, comidas condimentadas, cítricos, fresas y chocolate, así como factores ambientales como el estrés y el clima caliente o húmedo. El agua helada, las frutas congeladas y las uvas también congeladas por lo general alivian la sensación de "subida del calor" y tienen mínimo impacto negativo sobre la ganancia ponderal.

Las telas sintéticas como el poliéster o el nylon no "transpiran", y aunque al parecer pesan menos, atrapan la transpiración contra la piel. Las fibras naturales como el algodón son ideales para favorecer el flujo de aire. Aun durante el invierno, cubrirse con algodón es mejor que hacerlo con ropa de lana o acrílico, que es más pesada. Usar varias capas (camiseta, blusa, vestido, cardigan) permite quitárselas con facilidad según la comodidad o la necesidad.

La resequedad vaginal y el coito doloroso pueden aliviarse con lubricantes vaginales acuosos (*Replens, Astroglide*).

Los pacientes deben de ser instruidos acerca de que los estrógenos pueden provocar fotosensibilidad, y por lo tanto han de evitar la exposición prolongada a la luz del sol. Es aconsejable utilizar bloqueadores solares y ropa protectora hasta que sea evidente si la paciente presenta o no fotosensibilidad.

Notificar al médico que prescribió

Se debe informar de inmediato al médico que prescribió la hormona si ocurre sangrado intermenstrual o manchado que dura más de unos pocos días o se presenta en más de un ciclo.

Dispositivos intrauterinos: se debe notificar de inmediato al médico si aparece sangrado anormal o excesivo, cólicos intensos, descarga transvaginal anormal, fiebre o síntomas tipo gripe, lesiones genitales o úlceras.

Durante el tratamiento estrogénico, los pacientes diabéticos deben estar atentos para detectar cambios y avisar inmediatamente al médico que los prescribió si sucede cualquiera de los siguientes:

- ***Dolor en las pantorrillas o la cintura***
- ***Dolor agudo en el pecho***
- ***Falta de aire***
- ***Sangrado transvaginal anormal***
- ***Ausencia de periodo menstrual***
- ***Cefalea intensa***
- ***Parestesias en brazos o piernas***
- ***Coloración amarillenta de la piel o los ojos***
- ***Depresión grave***

Se puede disminuir la tolerancia a la glucosa, en especial con los progestágenos y los esteroides anabólicos. Durante la revisión de rutina, alertar al paciente diabético de posibles fluctuaciones en sus niveles de glucosa. Los pacientes deben informar a su médico acerca de cambios significativos en la glucemia y los síntomas relacionados.

Los pacientes epilépticos deben notificar inmediatamente al médico que prescribió si durante el tratamiento presentan migraña o convulsiones. La evaluación permitirá determinar si las convulsiones se deben a retención de fluidos por el tratamiento hormonal.

Las mujeres que toman andrógenos deben informar al médico si presentan ronquera, agravamiento de la voz, calvicie, hirsutismo, acné o irregularidades menstruales, para que sean evaluadas con detalle.

Embarazo

Se debe informar a todas las pacientes que las hormonas están contraindicadas durante el embarazo. Si la paciente se embaraza, debe notificarlo al médico de inmediato para que se suspenda el tratamiento de manera adecuada. Estos productos se hallan en la categoría X de la FDA para su uso durante el embarazo: los riesgos sobre el feto sobrepasan cualquier beneficio posible para la madre.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Relacione la definición en la columna izquierda con el término adecuado de la columna derecha.

___ **1.** El desarrollo de características masculinas como el cuerpo y la musculatura, la distribución del pelo en las mujeres.

___ **2.** La cubierta interna del útero.

___ **3.** Reducción de la cuenta de espermatozoides.

___ **4.** Absorción de un fármaco a través de la piel, como con el parche.

___ **5.** Una enfermedad que se debe a disminución de la densidad ósea, por lo general en mujeres mayores.

___ **6.** Proceso que convierte las sustancias nutricias a tejido; por lo general se asocia con la conversión de proteínas a masa muscular.

___ **7.** Condición en las mujeres en las que es excesivo el vello corporal y facial.

___ **8.** Hormonas sexuales masculinas.

___ **9.** Condición en que cesa la menstruación.

___ **10.** Condición asociada a menstruación dolorosa.

___ **11.** Absorción de un fármaco a través de las membranas mucosas que cubren por dentro las mejillas.

a. amenorrea
b. anabolismo
c. andrógenos
d. absorción bucal
e. dismenorrea
f. endometrio
g. hirsutismo
h. osteoporosis
i. oligospermia
j. absorción transdérmica
k. virilización

Responda las siguientes preguntas en los espacios correspondientes.

12. Defina *equipolente*. _____

13. Diga la diferencia entre concepción y anticoncepción. _____

14. Escriba un párrafo corto utilizando los siguientes términos: *lactación, menopausia, menstruación, pubertad, ovulación*. _____

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Dónde se producen las hormonas sexuales? _____

2. Describa brevemente la producción de estrógenos y progesterona en relación con el folículo ovárico.

3. ¿Cuál es el mecanismo de acción de los anticonceptivos orales? _____

4. Mencione los principales usos de las hormonas sexuales femeninas como tratamiento médico. _____

5. ¿Qué efectos adversos están asociados al tratamiento con estrógenos y anticonceptivos orales en las mujeres?

6. ¿Cómo se regula la producción de testosterona en los varones? _____

7. Describa brevemente los principales efectos que produce la testosterona en los varones. _____

8. Mencione los principales usos de andrógenos. _____

9. ¿Cuáles son los efectos adversos del tratamiento androgénico en las mujeres? _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Suponga que trabaja como ginecólogo. Muchas de sus pacientes son menopáusicas y están considerando el tratamiento de reemplazo estrogénico. ¿A qué pacientes debe alertarse contra este tratamiento? _____

2. Suponga que trabaja en una clínica de planificación familiar donde muchas pacientes quieren tomar anticonceptivos orales. ¿A quiénes debe recomendar utilizar otro tipo de control anticonceptivo? _____

3. El DES está contraindicado para su uso durante el embarazo. ¿Por qué? _____

4. ¿Se debe alertar a una paciente que toma anticonceptivos orales de posibles interacciones con antibióticos?

5. ¿Qué se le debe decir a una paciente que apenas inicia con anticonceptivos orales acerca de su actividad sexual? _____



Conexión en Internet

Entre los mejores sitios para información sobre reemplazo hormonal y medicamentos para la osteoporosis se encuentran www.nlm.nih.gov/medlineplus/hormonereplacementtherapy.html.

El estudio cardiológico y de reemplazo con estrógenos y progesterona (HERS) presenta los riesgos y beneficios del tratamiento con estrógenos y progesterona en mujeres posmenopáusicas sanas. Los resultados de este amplio estudio se presentan en el *Journal of the American Medical Association* en http://jama.ama-assn.org/issues/v288n3/full /joc21036.html.

Los Institutos Nacionales de Salud ofrecen información actual sobre enfermedades óseas metabólicas como la osteoporosis y la enfermedad de Paget en www.osteo.org. La misión de este sitio es educar a los pacientes y al público acerca de las enfermedades metabólicas óseas.

Los datos acerca de los anticonceptivos orales y los riesgos de cáncer que estuvieron disponibles por primera vez para las mujeres estadounidenses al principio de los años de 1960 se presentan en http://cis.nci.nih.gov/fact/313.htm.

Por último, wwww.findarticles.com es un sitio que permite buscar un tema, palabra o frase, como *andrógenos* o *anticonceptivos orales* y obtener artículos relevantes de fuentes de información médica de todo el mundo que están en línea. Por lo general, estos artículos se encuentran en inglés y son de una a seis páginas de extensión. Además de revistas renombradas, como *British Medical Journal* y *Journal of the American Medical Association*, este sitio representa un justo equilibrio de información de medicina del deporte y de nuevos artículos.

Lecturas adicionales

Cadoff, J. 1997. Your Hormones. *Parents Magazine* 39.

Cheever, M. 1992. Cardiovascular implications of anabolic steroid abuse. *Journal of Cardiovascular Nursing* 5:19.

Gaby, A. *Preventing and Reversing Osteoporosis.* Prima Publishing, Rocklin, CA, 1994.

Gambrell, R. D. 1991. Estrogen replacement therapy and osteoporosis. *Hospital Practice Supplement* 25 (Supp. 1):30.

Petitti, D. G. 1996. Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *New England Journal of Medicine* 335 (1):8.

capítulo

38

Medicamentos que afectan a las glándulas tiroides y paratiroides y la degeneración ósea

Enfoque del capítulo

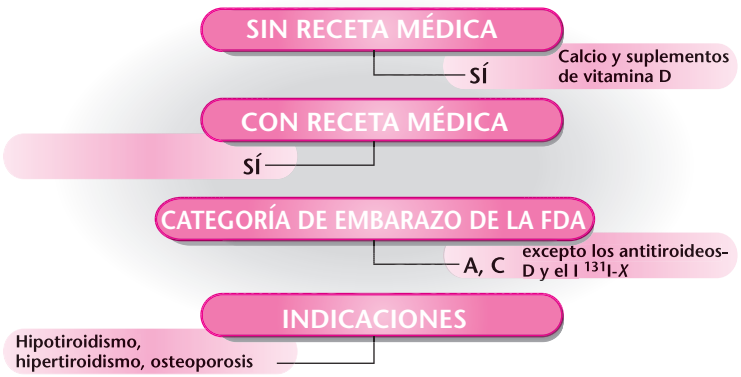
En este capítulo se describen las sustancias que tienen acción directa en los órganos para que estimulen el crecimiento tisular, en particular el tejido blando y el hueso. Se explica que estas sustancias se producen naturalmente en el cuerpo, pero pueden obtenerse de fuentes animales para ser utilizadas en condiciones de deficiencia.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar este capítulo será capaz de:

- describir las diferencias en las funciones de las glándulas tiroides y paratiroides
- nombrar dos sustancias secretadas por la tiroides que estimulen el crecimiento tisular
- identificar dos efectos que ocurren con la deficiencia tiroidea crónica en los niños
- explicar por qué se presenta bocio en la deficiencia tiroidea del adulto
- describir dos sitios de acción por los cuales los medicamentos antitiroideos reducen la actividad hipertiroidea
- describir la acción de la calcitonina

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

agranulocitosis: condición aguda en la que hay reducción del número de células blancas sanguíneas (WBC), específicamente de células polimorfonucleares.

anión: ion con carga negativa (–).

bocio: condición en la que crece la tiroides, pero no por un tumor.

cretinismo: condición en la que se inhibe el desarrollo corporal y cerebral.

crisis tirotóxica: condición provocada por cantidades excesivas de hormona tiroidea, ya sea en forma natural o por administración exógena de algún fármaco.

enfermedad autoinmune: condición en la que el tejido de un individuo se daña por sus propios mecanismos autoinmunes.

enfermedad de Paget: condición en los adultos mayores en que la densidad ósea se altera provocando reblandecimiento y doblamiento de los huesos que soportan peso.



hipercalcemia: concentraciones inusualmente altas de calcio en la sangre.

mixedema: condición asociada a disminución de la función tiroidea debido a extirpación del tejido tiroideo o pérdida de la función tisular por daño celular; también se asocia a edema subcutáneo y metabolismo enlentecido.

osteoporosis: condición relacionada con disminución de la densidad ósea que hace que los huesos se adelgacen y se fracturen fácilmente.

polipéptido: sustancia, por lo regular grande, compuesta de un número indefinido de aminoácidos.

INTRODUCCIÓN

La tiroides produce tres hormonas que son esenciales para el crecimiento y el desarrollo de los tejidos: triyodotironina (T_3), tiroxina (T_4) y tirocalcitonina (calcitonina, TCT). Todas influyen directamente en la actividad de todos los tejidos periféricos.

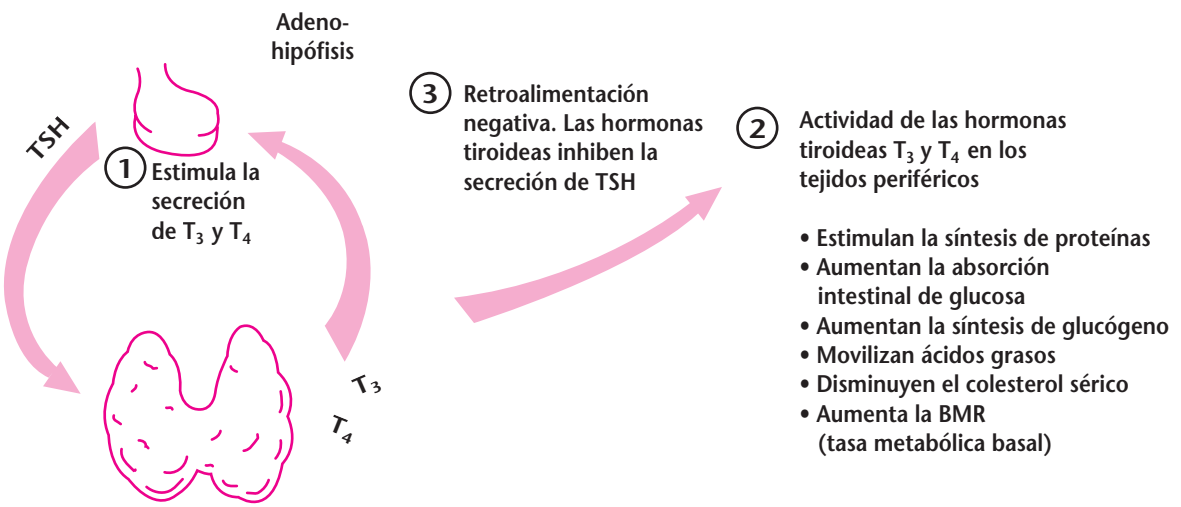
FUNCIONAMIENTO, FARMACOLOGÍA Y TRASTORNOS TIROIDEOS

Las hormonas tiroideas triyodotironina (T_3) y tiroxina (T_4) se ocupan del crecimiento tisular, en especial del músculo y el tejido nervioso. La tirocalcitonina, sin embargo, afecta sobre todo a un solo tejido periférico, el hueso. La secreción de T_3 y T_4 está controlada por la hormona estimulante del tiroides (TSH), que es una hormona secretada por la adenohipófisis (véase figura 38:1). Una vez en circulación, la T_3 y la T_4 estimulan la síntesis proteica, aumentan la glucosa sanguínea y los ácidos grasos circulantes, y disminuyen el colesterol sérico. Estas sustancias son esenciales para la construcción, reparación y energía celular. Al estimular el metabolismo celular también aumentan la tasa metabólica basal (BMR) y la producción de calor. Los fármacos pueden influir sobre la acción de las hormonas tiroideas en dos condiciones: hiposecreción de la hormona (hipotiroidismo) e hipersecreción de la misma (hipertiroidismo).

Hiposecreción hormonal

La hiposecreción de las hormonas tiroideas puede deberse a destrucción glandular. El daño glandular se produce por exposición excesiva a radiación (rayos X), falta de yodo, disfunción hipofisiaria (falta de TSH) o extirpación quirúrgica del tejido tiroideo. El hipotiroidismo (falta de T_3 y T_4) en niños produce retraso mental y físico (**cretinismo**).

FIGURA 38:1 Secreción de hormonas tiroideas



CUADRO 38:1 Fármacos usados en terapéutica de reemplazo hormonal para la deficiencia tiroidea

FÁRMACO*	HORMONA ACTIVA	DOSIS DIARIA DE MANTENIMIENTO EN EL ADULTO
Levotiroxina sódica	T_4	100 a 200 μg PO**
Liotironina sódica	T_3	25 a 75 μg PO
Tiroides (tiroides disecada)	$T_3 + T_4$	60 a 120 mg PO

* No es una lista exhaustiva de nombres de productos.
** Disponible también para administración parenteral.

La hiposecreción de T_3 y T_4 en los adultos produce **bocio** no tóxico. Cuando se suprime la secreción hormonal de la tiroides, no se puede inhibir la secreción de TSH de la adenohipófisis. Si circula poca o nula cantidad de T_3 y T_4 en la sangre, la TSH continúa estimulando a la tiroides para que libere hormonas activas. Esta estimulación constante de la tiroides produce crecimiento de la glándula (hipertrofia). Conforme aumenta de tamaño, la tiroides sobresale en la parte anterior del cuello, produciendo una apariencia edematosa.

Las personas con ausencia total de T_3 y T_4 pueden presentar **mixedema**, que se caracteriza por cara redonda y acolchonada, piel seca, hipotensión, bradicardia e intolerancia a temperaturas frías. En casos graves, se produce acidosis respiratoria, alteraciones electrolíticas y coma (coma mixedematoso).

Reemplazo hormonal

La función tiroidea se evalúa en forma rutinaria midiendo los niveles de TSH y T_4. El hipotiroidismo primario se asocia a disminución de la producción de T_4 total, T_3 y del índice de tiroxina libre (FT_4I), con aumento de la TSH circulante. El hipotiroidismo secundario se relaciona con aumento de las tres hormonas. El índice de tiroxina libre es un estimado de los niveles de T_4 libre y se calcula a partir de la T_4 total y la proporción de unión a la hormona tiroidea. La deficiencia tiroidea se trata en primer término con reemplazo hormonal. Para aliviar los síntomas asociados con la deficiencia tiroidea, se pueden administrar por vía oral varias preparaciones de hormonas tiroideas (véase cuadro 38:1).

La tiroides y la tiroglobulina son hormonas naturales que se extraen de glándulas endocrinas de animales. Otras hormonas tiroideas disponibles se combinan en forma sintética. Independientemente de la preparación que se seleccione, la hormona activa es T_3, T_4 o la combinación de ambas. Aunque estas hormonas producen el mismo espectro de actividad, T_3 y T_4 difieren en cuanto a potencia, inicio de acción y duración. Por lo mismo, la dosis debe ajustarse gradualmente a los requerimientos de cada paciente.

Una vez que se establezca el esquema adecuado, la(s) hormona(s) asemejarán a la acción de la secreción tiroidea normal. Las hormonas circulantes también inhibirán la secreción excesiva de TSH (retroalimentación negativa) y el crecimiento de bocio se suprimirá. El reemplazo hormonal en individuos con deficiencia tiroidea funcional es de por vida.

Unión a proteínas plasmáticas

Por lo general, las hormonas tiroideas se administran por vía oral, de preferencia como una sola dosis antes del desayuno. Estas preparaciones pueden administrarse por vía endovenosa para el tratamiento del coma mixedematoso. Después de su absorción, T_3 y T_4 se unen a una proteína de unión específica conocida como globulina de unión a tiroxina (TBG) que transporta a las hormonas hacia varios tejidos blanco. La triyodotironina tiene un inicio de acción más rápido y menor duración de acción que la T_4 porque se une menos a la TBG. También es tres a cinco veces más potente que la T_4 para estimular los mecanismos metabólicos. Si se administran las dos hormonas juntas como en las preparaciones combinadas, la T_3 actúa rápidamente, en tanto que la T_4 es más lenta. Por último, ambas se metabolizan en el hígado y se excretan por la orina.

Indicaciones clínicas

Se ha aprobado el uso de hormonas tiroideas en niños y adultos como reemplazo o suplemento en el

hipotiroidismo por cualquier causa. Las hormonas tiroideas también se usan en el tratamiento de nódulos tiroideos porque suprimen a la TSH, y en el diagnóstico de condiciones hipertiroideas. A pesar de su capacidad de afectar el metabolismo, estas hormonas no están aprobadas o indicadas para el tratamiento de la obesidad. Las dosis que se requerirían para reducir peso producirían graves efectos cardiovasculares, amenazantes para la vida del paciente.

Administración del fármaco

Por lo general las hormonas tiroideas se administran en pequeñas dosis y se aumentan paulatinamente hasta que se tiene una respuesta clínica adecuada. Esto permite que se individualice la dosis, al tiempo que reduce la aparición de respuestas adversas. El tratamiento para el cáncer tiroideo requiere de cantidades mucho mayores a las que se aplican para terapéutica de reemplazo.

Efectos adversos

Por lo general, los efectos adversos asociados a las hormonas tiroideas ocurren por sobredosificación. El efecto fisiológico por sobredosis es el hipertiroidismo. Entre los síntomas, puede producirse comportamiento psicótico, diarrea, aumento de la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca, fiebre y ataques de angina. La estimulación metabólica puede provocar pérdida de peso, irregularidades menstruales y diaforesis. Además, puede haber temblor, cefalea, nerviosismo e insomnio. Estos síntomas pueden mejorar con la suspensión temporal o con la reducción de la dosis.

No hay duda de que las hormonas tiroideas pueden afectar al sistema cardiovascular. Estos fármacos se deben usar con gran precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular (hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva o angina) o enfermedad renal.

En mujeres posmenopáusicas, el uso prolongado de tiroxina se ha asociado a osteoporosis. Antes del tratamiento tiroideo se debe evaluar la densidad ósea para analizar adecuadamente el efecto del fármaco y ajustar las dosis y disminuir la desmineralización ósea.

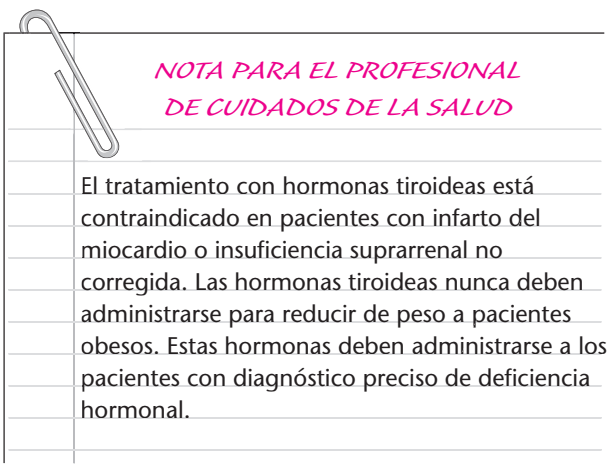
Interacciones farmacológicas

Pocos fármacos afectan la actividad farmacológica de las hormonas tiroideas. La colestiramina (fármaco hipolipidémico) se une a la hormona tiroidea si se administran juntas por vía oral. Para evitar la interferencia con la absorción intestinal de las hormonas tiroideas, se debe separar la administración de los dos medicamentos por espacio de cuatro o cinco horas. Se ha informado que el tratamiento a largo plazo con litio, clorpromacina o imipramina producen hipotiroidismo. La dosis de T_3 y T_4 puede requerir ajustes en los pacientes que toman estos medicamentos en forma crónica. Las hormonas tiroideas (en particular T_4) aumentan la actividad de los anticoagulantes orales y pueden incrementar el riesgo de sangrado y hemorragia. Los pacientes con este tratamiento deben tener un ajuste en su dosificación.

En pacientes diabéticos, el tratamiento con hormonas tiroideas puede aumentar los requerimientos de insulina o hipoglucemiantes orales porque incrementan la glucemia. Asimismo, los estrógenos pueden elevar el requerimiento de hormonas tiroideas si se administran a pacientes con tiroides no funcional. Los niveles de proteínas de unión que secuestran a las hormonas tiroideas circulantes aumentan y disminuyen así la cantidad de hormona disponible para que la usen los tejidos.

Consideraciones especiales y contraindicaciones

Si se utilizan como terapéutica de reemplazo, las hormonas tiroideas deben tomarse de por vida. Los pacientes no deben suspender el medicamento sin el conocimiento de su médico. Si se hacen cambios de tipo o marca del medicamento, debe ser sólo después de examinar cuidadosamente la literatura para asegurarse que son productos bioequivalentes. Estas hormonas deben tomarse siempre a la misma hora del día para mantener una constancia en la respuesta farmacológica. Con frecuencia se recomienda la toma por la mañana para evitar episodios de insomnio (por estimulación del sistema nervioso central [SNC]).



NOTA PARA EL PROFESIONAL DE CUIDADOS DE LA SALUD

El tratamiento con hormonas tiroideas está contraindicado en pacientes con infarto del miocardio o insuficiencia suprarrenal no corregida. Las hormonas tiroideas nunca deben administrarse para reducir de peso a pacientes obesos. Estas hormonas deben administrarse a los pacientes con diagnóstico preciso de deficiencia hormonal.

Las hormonas tiroideas deben usarse con extrema precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares, ya que sus efectos simpáticos y cardiotrópicos pueden exacerbar la enfermedad de

base. Los pacientes, sobre todo los ancianos, que presentan dolor torácico, palpitaciones, sudación, disnea (dificultad o respiración difícil) o taquicardia cuando toman las hormonas tiroideas, deben notificar inmediatamente a su médico. El tratamiento hormonal tiroideo en los pacientes con diabetes o insuficiencia suprarrenal puede exacerbar la enfermedad subyacente y ocasionar aumento de los requerimientos de medicamentos como la insulina, los hipoglucemiantes orales y los esteroides. Una vez que se ha ajustado el tratamiento antidiabético, los pacientes no deben suspender el fármaco tiroideo sin avisar a su médico. A menos que se vuelva a ajustar el antidiabético, la suspensión de la terapéutica tiroidea puede provocar hipoglucemia. El tratamiento de reemplazo tiroideo no necesita suspenderse durante el embarazo, ya que no cruza la barrera placentaria y no afecta el desarrollo fetal. Estas hormonas son categoría A del embarazo de la FDA: en estudios adecuados no se ha demostrado riesgo en el feto durante el primer trimestre de embarazo, y no existe evidencia de riesgo en los otros trimestres.

Hipersecreción de las hormonas

La hipersecreción de hormonas tiroideas puede deberse a tumores (tiroideos, hipofisiarios o neoplasias hipotalámicas), o a **enfermedades autoinmunes** (enfermedad de Graves). La enfermedad de Graves se asocia a la producción de una proteína estimulante del tiroides de larga duración (LATS). Aunque no es lo mismo que la TSH, esta proteína produce respuestas fisiológicas características de la estimulación tiroidea crónica.

El hipotiroidismo se asocia a aumento en la secreción y circulación de T_3 y T_4, lo que incrementa la producción de calor (fiebre y sudación), mayor metabolismo celular, taquicardia, debilidad muscular, ansiedad y pérdida de peso. Los síntomas clínicos se parecen a los producidos por estimulación excesiva del sistema nervioso simpático.

Las condiciones hipersecretorias pueden corregirse con fármacos antitiroideos, radiación o extirpación quirúrgica del tejido hiperactivo. Por lo general, el tratamiento de una tiroides hiperactiva consiste en la combinación de estos métodos.

Tratamiento del hipertiroidismo con los fármacos antitiroideos

Con frecuencia, las condiciones hipersecretorias de la tiroides se deben a tumores glandulares. Por lo general, estos tumores pueden extraerse quirúrgicamente. Sin embargo, la masa tiroidea se trata por lo regular mediante fármacos antitiroideos o radiación para reducir el tumor, inactivar el tejido o disminuir la vascularización (flujo sanguíneo) antes de la cirugía (tiroidectomía). La radiación y la administración de medicamentos en el hipertiroidismo tienen como objetivo destruir el tejido hiperactivo o inhibir la producción y secreción de T_3 y T_4.

Vía de administración

Aunque se necesitan pequeñas cantidades de yodo para la síntesis de hormonas, si estos niveles son altos, se inhibe la síntesis y liberación de hormonas tiroideas. En grandes concentraciones, el yodo inhibe su propia recaptura y unión con la glándula tiroidea. Las preparaciones con yodo se pueden encontrar en soluciones con potasio o yoduro de sodio (véase cuadro 38:2). Las soluciones fuertes de yodo (*solución de Lugol*) contienen 5% de yoduro y 10% de yoduro de potasio. Estas mezclas se toman por vía oral. Los efectos tirotrópicos de las soluciones de yodo se observan a las 24 a 48 horas y pueden durar varias semanas si el fármaco se administra en forma crónica.

La supresión de yodo no es un tratamiento útil a largo plazo para el hipertiroidismo porque sus efectos no son permanentes. Por último, la tiroides escapa a la inhibición por el yodo y se presenta un pico inmediato en la liberación de T_3 y T_4. Conforme las hormonas salen de la glándula (tormenta tiroidea) se presenta un hipertiroidismo agudo. En la actualidad, el tratamiento con yodo se reserva para el proceso a corto plazo (preoperatorio) porque reduce la vascularización de la glándula. Si se administra carbonato de litio junto con yodo, se puede aumentar el efecto hipotiroideo.

Otros efectos secundarios menos graves que produce el tratamiento con yodo son exantema, cefalea, ulceración de las encías, hipersalivación y prurito.

El yodo radiactivo (^{131}I) se utiliza en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos hipertiroideos. Como el yodo radiactivo se comporta como el que se adquiere con la dieta, se acumula rápidamente en la glándula tiroides. Sin embargo, el yodo radiactivo (inestable) emite dos tipos de radiación: los rayos gamma y los beta. Al emitirse, los rayos gamma (rayos X) producen una imagen de la tiroides que muestra el crecimiento o la actividad anormal. La radiación beta permanece dentro de las células tiroideas y destruye el tejido hiperactivo. Por eso, cuando se administra ^{131}I en pacientes con hipertiroidismo grave, la masa tiroidea (tumores y nódulos) se reduce y la síntesis hormonal se destruye. El yodo radiactivo se utiliza en forma preoperatoria o para el tratamiento del carcinoma tiroideo. En ocasiones, los pacientes expuestos quedan permanentemente hipotiroideos. En estos casos, se debe administrar terapéutica de reemplazo por el resto de la vida. Por su potencial destructivo, el ^{131}I nunca debe administrarse durante el embarazo o

CUADRO 38:2 Fármacos antitiroideos utilizados para el hipertiroidismo

FÁRMACO	DOSIS DIARIA ORAL EN EL ADULTO
Yoduro de potasio y potasio yodado	2 a 6 gotas tid, 10 días antes de la cirugía
Yodo radiactivo (^{131}I)	4 a 10 milicuries PO o IV (hipertiroidismo) 50 milicuries PO (carcinoma tiroideo)
Metimazol	15 a 60 mg/dia (inicial)* 5 a 15 mg/dia (mantenimiento)*
Propiltiouracilo	300 a 400 mg/dia (inicial)* 100 a 150 mg/día (mantenimiento)*

* Dar en tres dosis iguales, c/8 h.

la lactancia porque puede producir daño permanente en la tiroides del feto.

Los fármacos antitiroideos más frecuentemente usados son propiltiouracilo, metimazol y metiltiouracilo. Estos agentes son tioamidas que inhiben la incorporación del yodo en la tirosina y la condensación de la monoyodotirosina y la diyodotirosina. Como no tienen efecto en la liberación de las hormonas, no se puede observar su acción antitiroidea sino hasta que ocurre depleción completa de los almacenes de T_3 y T_4. Después de esto, no se sintetizan hormonas nuevas.

Por lo general, el tratamiento a largo plazo con las tioamidas ocasiona remisión del hipertiroidismo. Después de uso oral, estos fármacos se absorben fácilmente dentro de la tiroides. Por último, se metabolizan y se excretan por la orina.

Efectos adversos

Los efectos adversos comunes de las tioamidas son exantema, fiebre, mialgias, ictericia y náusea. También se ha observado **agranulocitosis**. Puede ocurrir sensibilidad cruzada para todas las tioamidas en sujetos sensibles. El tratamiento con tioamidas causa a menudo bocio, porque se elimina la retroalimentación negativa a la TSH. Si se disminuye la dosis, se pueden sintetizar algunas hormonas tiroideas. Las tioamidas se usan sobre todo en forma preoperatoria o como tratamiento adyuvante con el yodo radiactivo.

Las tioamidas son útiles para el tratamiento de las **crisis tirotóxicas** que se asocian a secreción excesiva de hormonas tiroideas. En ocasiones, los individuos hipertiroideos no tratados pueden pasar por estrés emocional o traumatismo, lo que les provoca una reacción hipertiroidea intensa. Entonces se presenta fiebre, taquicardia, insuficiencia cardiaca y coma. El tratamiento puede incluir tioamidas, yodo y propranolol. Los bloqueadores beta-adrenérgicos no afectan a la tiroides pero se administran para inhibir la respuesta simpática tan extendida que acompaña al hipertiroidismo.

Consideraciones especiales y contraindicaciones

Los fármacos antitiroideos cruzan la placenta e inhiben el desarrollo de la tiroides fetal, ocasionando bocio neonatal y cretinismo. Sin embargo, existen situaciones en las que el beneficio para la madre se equilibra con los riesgos potenciales para el feto. En estos casos se usa propiltiouracilo, porque su paso a través de la placenta es mucho menor que el del metimazol. Con frecuencia, la actividad hipertiroidea que se exacerba con el embarazo disminuye durante el mismo. Esto permite reducir la dosis del fármaco o suspenderlo antes de que se dañe al feto. Como estos fármacos también se excretan por la leche, no deben administrarse a mujeres lactantes porque el bebé presentará hipotiroidismo. Si es necesario, el propiltiouracilo es el fármaco de elección. Este medicamento puede alterar la coagulación, por lo que se debe verificar el tiempo de protrombina antes de una cirugía, ya que puede ocasionar sangrado y potenciar el efecto de los anticoagulantes.

NOTA PARA EL PROFESIONAL DE CUIDADOS DE LA SALUD

Debido a su potencial destructivo, los fármacos antitiroideos nunca deben administrarse a pacientes embarazadas o en lactancia.

Se debe evaluar la sensibilidad a los yoduros en los pacientes, en particular antes de la administración parenteral. Las reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse de inmediato, o varias horas después de la administración y van desde exantema hasta edema laríngeo. Los medicamentos que contienen yodo están contraindicados en pacientes con edema pulmonar. Se les debe recomendar que continúen sus medicamentos con yodo tal cual se les prescriba. La suspensión brusca de estos medicamentos puede precipitar tormenta tiroidea. Se debe comentar a los que reciben yodo radiactivo que no expectoren y que tengan buenos hábitos higiénicos en el baño, pues la saliva y la orina pueden ser radiactivas ("calientes") durante 24 horas después de la exposición al tratamiento.

HORMONAS PARATIROIDEAS

Los iones de calcio son esenciales para la función neuromuscular y endocrina, permiten que los músculos se contraigan y que los nervios conduzcan los impulsos eléctricos. Por lo mismo, es esencial que todos los tejidos reciban una adecuada cantidad de calcio a través de la sangre. Los niveles séricos de calcio se regulan estrictamente gracias a la secreción de dos hormonas: calcitonina y hormona paratiroidea (parathormona, PTH). La calcitonina la secreta la tiroides y la PTH las glándulas paratiroideas.

Homeostasis del calcio

La calcitonina y la PTH son hormonas polipeptídicas que se secretan en respuesta a los cambios de los niveles séricos de calcio. El hueso está en formación continua durante toda la vida, aunque tiene un pico entre los 30 y los 40 años. La resorción del hueso (destrucción) se encuentra en equilibrio con la formación. Los osteoclastos son las células que resorben hueso, y los osteoblastos lo reconstruyen colocando osteoide en la cavidad esquelética. La mineralización del osteoide con calcio forma el nuevo hueso duro. Dentro de este equilibrio metabólico, los niveles de calcio sérico suben y bajan, y retroalimentan a las hormonas sensoras, la PTH y la calcitonina.

Normalmente, el calcio sérico se mantiene entre 8 y 10 mg por ciento (8 a 10 mg por 100 ml de suero). La hipocalcemia (niveles bajos de calcio sérico) estimula la secreción de PTH. Ésta moviliza a los iones de calcio, sacándolos del almacén óseo hacia la sangre. Este proceso se conoce como resorción. Además, la PTH aumenta la absorción intestinal y renal de iones de calcio. Estos dos procesos requieren de vitamina D. Lo más importante es que, como respuesta a la hipocalcemia, la PTH aumenta los niveles de calcio.

Cuando los niveles de calcio sérico se elevan demasiado (**hipercalcemia**, más de 10 mg por ciento), se secreta calcitonina. Ésta disminuye los niveles séricos de calcio, ya que antagoniza los efectos de la PTH sobre el hueso. Inhibe directamente la resorción ósea logrando que los iones de calcio se mantengan en el hueso. No afecta la absorción intestinal ni renal de calcio y no requiere de vitamina D para ejercer su acción.

Tratamiento de trastornos del calcio

El principal trastorno endocrinológico que altera la homeostasis del calcio es el hipoparatiroidismo. Por lo general, éste se produce por extirpación quirúrgica accidental. Como la PTH es el factor de control principal y predominante, su ausencia provoca desequilibrio en la regulación del calcio y finalmente hipocalcemia. La hipocalcemia ocasiona hiperexcitabilidad del sistema neuromuscular, produciendo contracciones musculares espásticas, convulsiones y parestesias (una sensación de adormecimiento, picoteo o movimiento). Estos síntomas son característicos de la tetania. El tratamiento del hipoparatiroidismo incluye la administración de sales de calcio y vitamina D (colecalciferol).

Al contrario de otros estados por deficiencia hormonal, el hipoparatiroidismo por lo general no se trata reemplazando la hormona deficiente. La hormona paratiroidea se encuentra disponible en inyección, pero produce reacciones alérgicas y resistencia al tratamiento en dos semanas. En lugar de ello, la hipocalcemia se maneja por lo general con la administración oral de sales de calcio y derivados de la vitamina D (véase cuadro 38:3). La administración de vitamina D aumenta la absorción intestinal de calcio y los niveles séricos de calcio. Con este tratamiento, los iones de calcio se encuentran inmediatamente disponibles para los tejidos sin afectar la resorción ósea, y cualquier exceso de los mismos se secreta por los riñones.

No obstante, las sales de calcio y la vitamina D no son medicamentos inocuos. El uso excesivo de estos productos puede provocar hipercalcemia y

CUADRO 38:3 Fármacos usados en el tratamiento de trastornos del calcio

FÁRMACO	USO	DOSIFICACIÓN EN EL ADULTO
calcitonina de salmón	Reducción de la hipercalcemia	4 a 8 UI cada 12 h, SC o IM
	Enfermedad de Paget	100 UI/día, IM, SC
	Osteoporosis posmenopáusica	100 UI/día SC o IM; 200 UI intranasales
cloruro de calcio	Aumentar el calcio sérico	10 a 30 ml (solución a 5%) IV; 4 a 8 g/día PO
gluconato de calcio	Aumentar el calcio sérico	20 ml (solución a 10%) IV; 15 g/día, PO
lactato de calcio	Aumentar el calcio sérico	0.5 a 2 g qid PO
alendronato	Osteoporosis en mujeres posmenopáusicas	10 mg una vez/día, o 70 mg 1 vez/semana
etidronato disódico	Enfermedad de Paget	5 a 10 mg/kg/día PO hasta por seis meses u 11 a 20 mg/kg/día PO hasta por 3 meses
pamidronato	Hipercalcemia por malignidad	60 a 90 mg en infusión IV durante 24 h
	Metástasis osteolíticas en hueso	90 mg en infusión IV durante 2 h, cada 3 a 4 semanas
	Enfermedad de Paget	30 mg/día en infusión IV de 4 h durante 3 días consecutivos
	Mieloma múltiple	90 mg en infusión IV de 4 h una vez al mes
tiludronato	Enfermedad de Paget	400 mg PO con 6 a 8 oz de agua durante tres meses
risedronato	Osteoporosis en mujeres posmenopáusicas	5 mg/día PO
	Enfermedad de Paget	30 mg/día durante dos meses
Vitamina D:		
ergocalciferol (vitamina D_2)	Aumentar el calcio sérico	50 000 a 200 000 UI PO
dihidrotaquisterol	Aumentar el calcio sérico	0.75 a 2.5 mg/día PO

litiasis renal. Para el tratamiento de la hipercalcemia inducida por fármacos se puede utilizar el ácido edético (ácido etilendiaminotetraacético [EDTA]) que se une (quelante) a los iones de calcio y los remueve de la sangre.

Pocas condiciones clínicas pueden producir hipercalcemia y actuar en forma sinergista con las sales orales de calcio. Entre éstas se encuentran la ingesta excesiva de vitamina D (hipervitaminosis), las neoplasias (carcinoma de mama o testicular) y las complicaciones del trasplante renal. En Estados Unidos no es frecuente la hipervitaminosis, aunque llega a suceder.

Hipercalcemia

Aunque la hipercalcemia puede deberse a tumores en las glándulas paratiroideas, no es la causa más frecuente de elevación sérica de calcio. Por lo general, la hipercalcemia se asocia a ciertas neoplasias, el mieloma múltiple y la disfunción renal. Estas condiciones aceleran la resorción ósea o disminuyen la excreción renal de calcio. La hipercalcemia produce náuseas, vómitos, aumento de la secreción de ácido gástrico (hiperclorhidria), cefaleas y arritmias. El calcio también puede depositarse en la córnea y los riñones, produciendo daño tisular irreversible.

El manejo de la hipercalcemia crónica incluye el uso de diuréticos (tiacidas o furosemida), ya que aumentan la eliminación renal de calcio, los bifosfonatos y la calcitonina.

Enfermedad ósea degenerativa

Los dos trastornos más comunes en el metabolismo óseo son la **enfermedad de Paget** y la **osteoporosis**. En la enfermedad de Paget, el metabolismo óseo se encuentra hiperactivo en algunos huesos, aunque no en todos, lo que hace que la capa de osteoide nueva sea suave, esté calcificada, pero sea frágil. Los huesos se caracterizan por ser gruesos y débiles. Los más frecuentemente afectados son los de pelvis, fémur, cráneo y vértebras, aunque puede afectarse cualquier hueso. En los rayos X se observan microfracturas como primer indicio del proceso degenerativo crónico. Aunque es asintomático al inicio de la enfermedad, una vez que aparece, el dolor óseo puede variar de leve a intenso por las noches.

Osteoporosis

La osteoporosis es una condición asociada a disminución de la masa ósea. Esto puede deberse a aumento de la resorción ósea, disminución del depósito mineral, aumento de la excreción mineral o una combinación de acciones que saca calcio del cuerpo. Con el desarrollo de osteoporosis se han asociado una variedad de factores, lo que predispone a ciertos individuos a pérdida mayor a la esperada por la edad. Entre estos factores se encuentra la menopausia temprana, la conformación delgada y de baja estatura en las mujeres, la raza caucásica y oriental, el tratamiento con corticosteroides y fenitoína, el tabaquismo, el alcoholismo y la historia familiar de osteoporosis. Aunque la osteoporosis también se presenta en los varones mayores, la incidencia es mayor en las mujeres y se relaciona con disminución de la disponibilidad de estrógenos. La disminución estrogénica se correlaciona con los factores de riesgo de menopausia prematura y disminución de la grasa corporal (delgadez) en la que se pueden almacenar los estrógenos. Además, la absorción de calcio disminuye con la reducción de la actividad estrogénica. Como se piensa que la mayoría de las mujeres ingiere cantidades menores a las recomendadas de calcio en su dieta (800 mg), existe preocupación de que esto contribuya aún más al desarrollo de osteoporosis.

La pérdida de hueso en la osteoporosis se asocia a disminución de la densidad ósea, lo que se nota en una radiografía o tomografía. Estos instrumentos se usan para evaluar la mejoría de la densidad mineral ósea durante el tratamiento. El objetivo es mantener o mejorar la densidad mineral ósea, y evitar las fracturas. En ambas enfermedades degenerativas, las fracturas se producen por carga o caídas en los mayores de 65 años. Después de esta edad, las personas se fracturan con más frecuencia vértebras, cadera y muñecas por tensión mecánica o presión.

Tratamiento farmacológico de la hipercalcemia, la enfermedad de Paget y la osteoporosis

Calcitonina

La calcitonina se puede encontrar como hormona polipeptídica sintética y se administra en pacientes con hipercalcemia en quienes funcionan normalmente tiroides y paratiroides. En la enfermedad de Paget se estimula el recambio óseo, lo que ocasiona que se excrete fosfatasa alcalina e hidroxiprolina como marcadores de actividad ósea anormal. La calcitonina se puede inyectar por vía subcutánea o intramuscular e inhibe la resorción ósea acelerada. Esta hormona se puede encontrar también como aerosol nasal y el extracto de salmón es idéntico a la calcitonina humana, pero tiene mayor potencia.

La calcitonina tiene usos clínicos limitados porque produce reacciones alérgicas que obligan a suspender el tratamiento. Además, algunos pacientes desarrollan resistencia al **polipéptido**. Ésta puede deberse a formación de anticuerpos que neutralizan a la hormona. Sin embargo, en pacientes con paratiroides normales, cuando bajan los niveles de calcio se presenta rebote de la secreción de PTH y este efecto puede contrarrestar la actividad farmacológica de la calcitonina. Por lo general, la calcitonina se tolera bien. Los efectos adversos frecuentes son náuseas, vómito, diarrea e inflamación en el sitio de inyección. La preparación nasal provoca rinitis, insomnio, ansiedad y cefalea. La sobredosis con dosis 10 veces mayores a la terapéutica sólo ha producido vómito antes de la recuperación.

Bifosfonatos

Tanto el alendronato como etidronato, pamidronato, risedronato y tiludronato inhiben la resorción ósea normal y anormal, y en grados variables también la formación del hueso. Aún no se entiende por completo su mecanismo de acción, pero al parecer implica la disolución de la hidroxiapatita (osteoide mineralizado) y la disminución de osteoclastos (que destruyen el hueso) y de su actividad.

Estos fármacos se absorben en forma escasa por el tracto gastrointestinal (GI), no se metabolizan y se excretan por la orina. Sin embargo, a los tres meses de tratamiento se absorbe lo suficiente para producir diferencias clínicamente significativas en la densidad mineral ósea. La mejoría en la densidad ósea de las vértebras y las caderas no produjo desmineralización de otros huesos. Se supone que el efecto terapéutico es conferido a todos los huesos cuando se usa para la enfermedad de Paget o para osteoporosis. En el



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

La terapéutica de reemplazo se debe tomar de por vida, por lo que se deben tener hábitos para asegurar el apego al esquema de tratamiento. Se debe advertir a los pacientes acerca de algunos aspectos importantes que pueden hacer más conveniente y seguro al tratamiento de por vida.

Administración del fármaco

Los productos hormonales no se pueden intercambiar. Aun cuando se trate de la misma hormona, no puede sustituirse con otras marcas comerciales porque puede cambiar su biodisponibilidad o efectividad. Como la dosificación se individualiza para cada paciente, usar consistentemente un producto mantiene la eficacia terapéutica y el perfil de seguridad.

Las hormonas tiroideas pueden tomarse como dosis única antes del desayuno. Se absorberá más tiroxina si se ingiere con el estómago vacío. Se debe recomendar a los pacientes ser consistentes con su patrón de dosificación, esto es, siempre con el desayuno o siempre sin éste, para que no fluctúe la absorción hormonal.

Las soluciones de yodo pueden diluirse con agua para hacerlas más agradables al paladar.

Se requieren demostraciones y prácticas para la administración de calcitonina nasal para asegurarse de que el paciente entienda cómo llenar la bomba para la dosis inicial. No es necesario iniciar otra vez la bomba después de la primera carga. La bomba y la cabeza deben mantenerse hacia arriba mientras se envía la dosis a la narina. Los bifosfonatos como el alendronato, el etidronato y el tiludronato deben ingerirse con el estómago vacío o antes del alimento para que se absorban adecuadamente.

El paciente nunca debe suspender el fármaco a menos que esté supervisado por quien lo recetó.

Se les debe motivar a que refieran todo su historial de medicamentos a otros médicos que vean rutinariamente. Como estos fármacos pueden producir cambios cardiovasculares o síntomas que asemejan a las sudaciones de la posmenopausia, las pacientes deben avisar a sus otros médicos acerca de que toman medicamentos que pueden producir signos y síntomas que difieren de su examen físico previo.

Notificación de los efectos adversos

Hormonas tiroideas

Los pacientes deben tener instrucciones claras de llamar a su médico si presentan nerviosismo, diarrea, exceso de sudación, intolerancia al calor, dolor torácico o palpitaciones. Estos síntomas pueden ameritar ajuste de la dosis si el médico así lo considera.

Fármacos antitiroideos

Los pacientes deben llamar a su médico si mientras están tomando medicamentos antitiroideos presentan fiebre, dolor de garganta, sangrado o aparición de moretones, cefalea, exantema, vómito o coloración amarillenta de la piel. Estos síntomas pueden ser señal de que hay que suspender la dosis y de acudir a una evaluación con el médico que prescribió el medicamento.

Yodo

Los pacientes deben llamar al médico si presentan fiebre, exantema, sabor metálico, edema de la garganta, sensación de quemazón en la boca o garganta, dolor en las encías o dientes, malestar intestinal grave o crecimiento de la tiroides. Estos signos ameritan suspensión del tratamiento y evaluación por el médico tratante.

Uso durante el embarazo

Los fármacos que inhiben la función tiroidea se catalogan como categoría D del embarazo de la FDA: se ha encontrado evidencia de riesgo al feto en los humanos; sin embargo, el beneficio de su uso puede hacer que el riesgo para el feto sea aceptable.

Las pacientes que se embaracen en el transcurso del tratamiento deben avisar a sus médicos inmediatamente para que se evalúen o se ajuste la dosis.

Los fármacos que destruyen el tejido tiroideo, como el radioisótopo ^{131}I, se encuentran en la categoría X del embarazo de la FDA: el riesgo para la mujer, el feto, o ambos, sobrepasa claramente cualquier efecto benéfico.

Las mujeres que están embarazadas o que pueden embarazarse no deben ser tratadas con yodo radiactivo.

Los bifosfonatos se encuentran en las categorías B y C del embarazo de la FDA: en estudios animales se han encontrado anormalidades que no se han evaluado en humanos. Aún no se ha establecido mediante ensayos clínicos apropiados si el uso de estos medicamentos es seguro durante el embarazo. Su uso en mujeres posmenopáusicas no representa un riesgo para la salud; sin embargo, en mujeres en edad reproductiva se requiere que existan evidencias claras de que los beneficios superan en mucho a los riesgos potenciales para el feto.

tratamiento de la hipercalcemia por malignidades, los niveles séricos de calcio disminuyen de manera notable en las primeras 24 horas, y la excreción de calcio aumenta.

Interacciones farmacológicas

La ranitidina y la indometacina elevan la biodisponibilidad del alendronato y el tiludronato sin producir efectos deletéreos. Como la absorción absoluta de la dosis es baja, se recomienda no tomar los bifosfonatos junto con complementos de calcio ni con antiácidos. Estos medicamentos forman complejos o al menos interfieren con la absorción de los bifosfonatos si se toman con una hora de cercanía. El alendronato aumenta la irritación GI que provoca la aspirina, y la aspirina disminuye la absorción del tiludronato si se toma con dos horas o menos de cercanía. Los alimentos no interfieren con la absorción de los medicamentos. El alendronato, el etidronato y el tiludronato deben ingerirse en ayunas, o antes del alimento para asegurar una absorción adecuada.

Efectos adversos

Los bifosfonatos se toleran bien. Los efectos adversos más comunes son flatulencia, gastritis, cefalea, boca seca y dolor musculoesquelético. La incidencia de efectos adversos se asocia con las dosis más altas.

Estrógenos

Anteriormente, el tratamiento de la osteoporosis se limitaba al uso de calcitonina y suplementos de vitamina D. Aunque todavía se indican para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, la calcitonina tiene su principal acción en la resorción ósea y no en la formación. Después de seis meses de tratamiento, la combinación de bifosfonatos y calcio ha mejorado el tratamiento de la osteoporosis y ha demostrado prevención de la incidencia de fracturas relacionadas. Sin embargo, el tratamiento más significativo para la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas es la administración de estrógenos. Se ha demostrado que las células del hueso presentan receptores de estrógenos y que los estrógenos no sólo aumentan la densidad mineral ósea, sino que también disminuyen la incidencia de fracturas por osteoporosis. La administración de estrógenos y suplementos diarios de calcio con 1 000 a 1 500 mg, estimula la mineralización ósea aun cuando se inicie 10 años después de la menopausia. La terapéutica estrogénica se ha promovido como un adyuvante de por vida a una buena dieta y el ejercicio. El factor crítico para que las pacientes se apeguen al tratamiento estrogénico es su preocupación por los efectos a la exposición por largo plazo. El factor de mayor preocupación es la posibilidad de desarrollar cáncer de mama. Aunque aún faltan datos para responder a estas inquietudes, cabe mencionar que las dosis de estrógenos usadas hoy día son significativamente menores que las de los anticonceptivos orales de los últimos 25 años, las cuales se asociaban a trastornos de la coagulación y cáncer de mama. En el capítulo 37 se presenta información adicional sobre los efectos de los estrógenos como agentes farmacológicos.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Relacione la descripción en la columna izquierda con el término adecuado de la columna derecha.

___ **1.** Una condición en la que disminuye de manera significativa el número de células sanguíneas blancas (WBC).

___ **2.** Una condición caracterizada por bajo desarrollo físico y mental.

___ **3.** Un ion negativo.

___ **4.** El crecimiento de la glándula tiroidea que no se debe a un tumor.

___ **5.** Una condición en la que los tejidos de un individuo son dañados por su propio sistema inmunológico.

___ **6.** Una condición provocada por cantidades excesivas de hormona tiroidea.

a. agranulocitosis
b. anión
c. enfermedad autoinmune
d. cretinismo
e. bocio
f. crisis tirotóxica

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Cuáles son los efectos fisiológicos de las hormonas T_3 y T_4? _____

2. ¿Qué síntomas clínicos reflejan los cambios metabólicos que se presentan en el hipotiroidismo? _____

3. ¿Cuál es el razonamiento para el tratamiento del hipotiroidismo? _____

4. ¿Qué métodos se pueden usar para tratar el hipertiroidismo? _____

5. ¿En qué difiere la acción de los fármacos antitiroideos y del yodo radiactivo? _____

6. ¿Qué efectos secundarios se relacionan con el uso de fármacos antitiroideos? _____

7. ¿Qué hormonas controlan el metabolismo del calcio? ¿En qué difieren estas hormonas? _____

8. ¿Cuáles son los efectos secundarios del tratamiento del hipoparatiroidismo? ¿Por qué? _____

9. ¿Cuándo se usa la calcitonina? _____

10. ¿Qué fármacos pueden alterar la función tiroidea en un individuo normal? _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Suponga que trabaja en una clínica de endocrinología de un hospital universitario. Cuatro de los pacientes que trató hoy tienen algún problema tiroideo. ¿Qué problema piensa que tiene cada uno de los siguientes pacientes? ¿Cómo debe tratarlo?

a. El paciente A es un varón de 44 años con cara redonda y edematizada, piel y cabello seco, hipotensión, anemia, mareo e intolerancia al frío. _____

b. La paciente B es una bebé de 18 meses con falla del crecimiento, desarrollo motor y mental retrasado, retraso de la erupción dental e intolerancia al frío. _____

c. El paciente C es un varón de 25 años que presenta ansiedad, pérdida de peso, debilidad muscular, taquicardia e intolerancia al calor. _____

d. La paciente D es una mujer de 65 años con náuseas, vómito, cefalea y arritmia cardiaca. _____

2. El endocrinólogo con quien trabaja prescribió hormonas tiroideas a cada uno de los siguientes pacientes. ¿Cuál es el problema potencial de prescribir la hormona tiroidea en cada uno de ellos? ¿Qué debe hacerse para prevenir el problema en cada caso?

a. La paciente A toma *Questran* porque tiene hipercolesterolemia. _____

b. El paciente B toma *Thorazine* desde hace tiempo porque tiene trastorno bipolar. _____

c. El paciente C es un diabético insulino-dependiente. _____

d. La paciente D toma anticonceptivos orales. _____

e. El paciente E tuvo un infarto cardiaco hace seis meses. _____

3. ¿El reemplazo hormonal está contraindicado durante el embarazo? ¿Por qué sí o por qué no? _____

_____

_____

4. ¿Cuáles son los efectos secundarios comunes de la calcitonina? _____

_____

_____

5. Jaime ha tomado tratamiento sintético de reemplazo tiroideo durante 15 años. Su médico decidió iniciar tratamiento con colestiramina, pues tiene hipercolesterolemia. ¿Qué se le tiene que advertir acerca de los dos medicamentos, si hay algo que decirle? _____

_____

_____



Conexión en Internet

Entre los mejores sitios que tienen información sobre la osteoporosis y los medicamentos que se usan para su tratamiento está www.nlm.nih.gov/medlineplus/osteoporosi. html. Además de tener información en texto, este sitio tiene una presentación de diapositivas con un narrador que guía al usuario por cada diapositiva. El narrador explica incluso cómo comenzar la presentación; después el usuario puede seleccionar temas que van desde cómo se desarrolla la osteoporosis hasta estrategias de prevención y tratamiento de la misma. Éste es un ambiente tutorial con acceso fácil y que está dirigido a consumidores, pacientes o estudiantes. Al final, el usuario tiene que contestar preguntas con opciones de falso y verdadero que se basan en el material que se presentó. El narrador, además de dar la presentación gráfica, proporciona las respuestas correctas.

En www.osteo.org los Institutos Nacionales de Salud ofrecen información actualizada sobre las enfermedades óseas metabólicas como la osteoporosis y la enfermedad de Paget. La misión de este sitio es educar a los pacientes y al público sobre las enfermedades metabólicas óseas.

Algunos hechos sobre la vitamina D y su relación con el desarrollo del hueso se pueden encontrar en www.cc.nih.gov/ccc/supplements/vitd.html. La siguiente dirección contiene información para educar a los pacientes y sus familiares, y se encuentra en sitios web más grandes que tratan temas como trastornos tiroideos, paratiroideos, suprarrenales y pancreáticos, incluyendo la diabetes y la osteoporosis en www.endocrineweb.com. Este sitio agrega páginas cada semana y presenta gran cantidad de información sobre enfermedades endocrinas, problemas hormonales y opciones terapéuticas. También indica los requerimientos de calcio para el mantenimiento del hueso en los adultos.

Por último, www.findarticles.com es un sitio en el cual, al buscar un tema, palabra o frase, como *trastorno tiroideo* o *densidad ósea,* se obtienen artículos relevantes de fuentes de información médica de todo el mundo para revisarlos en línea. Por lo general, estos artículos están escritos en inglés, con una extensión de una a seis páginas. Además de incluir revistas renombradas como *British Medical Journal* o *Journal of the American Medical Association,* el sitio hace un equilibrio justo de información en medicina del deporte y artículos de noticias.

Lecturas adicionales

Schroeder, B. M. 2002. ACOG practice bulletin on thyroid disease in pregnancy. *American Family Physician* 65 (10):851. (access online at www.aafp.org).

capítulo

39

Hormonas pancreáticas y medicamentos antidiabéticos

Enfoque del capítulo

En este capítulo se describen dos sustancias de origen natural que controlan directamente la capacidad de las células para utilizar la glucosa.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar este capítulo será capaz de:

- describir la diferencia entre la acción de la insulina y el glucagon
- identificar los síntomas de la deficiencia de insulina
- explicar la diferencia entre los dos tipos de insulina (lenta y regular)
- identificar tres fármacos utilizados terapéuticamente para que el cuerpo libere la insulina disponible
- identificar la extensión natural de la acción de las insulinas, que es un efecto adverso en la sobredosis
- explicar tres mecanismos diferentes mediante los cuales actúan los medicamentos que controlan la glucosa en los diabéticos

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

acetato: compuesto que contiene ácido acético.

cetosis: condición relacionada con aumento de la producción de cuerpos cetónicos por metabolismo de las grasas.

fosfato: solución ácida que contiene una combinación de moléculas de hidrógeno, fósforo y oxígeno (H_3PO_4).

gluconeogénesis: conversión de los aminoácidos a glucosa.

glucosuria: presencia de glucosa en la orina.

hiperglucemia: niveles de glucosa en sangre mayores que los normales.

lipodistrofia: metabolismo defectuoso de la grasa.

neuropatía: adormecimiento de manos y pies.

polidipsia: sed excesiva.

polifagia: ingesta excesiva de alimentos.

poliuria: producción excesiva de orina.

suspensión: preparación en la que los sólidos no disueltos (fármacos) se encuentran dispersos dentro del líquido.

tejido adiposo: grasa.



INTRODUCCIÓN

El páncreas secreta dos hormonas polipeptídicas, la insulina y el glucagon; ambas regulan el metabolismo de las proteínas, las grasas y los carbohidratos. Ninguno de estos nutrientes puede utilizarse como combustible tisular; la mayor parte de las células utiliza glucosa como fuente principal de energía que se produce por la digestión de los carbohidratos. Por lo tanto, es primordial mantener una cantidad circulante de glucosa para las células y que exista un transporte eficiente de ésta hacia dentro de las células.

FUNCIÓN ENDOCRINA DEL PÁNCREAS

La insulina y el glucagon permiten que las células reciban una cantidad adecuada de combustible, ya que regulan los niveles sanguíneos de glucosa. La insulina permite la utilización de glucosa por las células y el almacenamiento de carbohidratos (síntesis de glucógeno). Como resultado, los niveles de glucosa sanguínea disminuyen (**hipoglucemia**). El glucagon, por su parte, aumenta los niveles circulantes de glucosa (**hiperglucemia**), ya que estimula la ruptura del glucógeno (glucogenólisis). Así, las acciones de estas dos hormonas tienen efectos opuestos sobre los niveles sanguíneos de la glucosa, por lo que con frecuencia se consideran antagonistas mutuos.

Secreción de insulina

La insulina se secreta en forma constante por las células beta del páncreas, y en respuesta a los cambios de la glucosa sanguínea. Conforme aumentan los niveles de glucosa, aumenta también la secreción de insulina. Este efecto es importante, ya que la glucosa no puede entrar a ciertos tejidos sin la presencia de insulina. Los músculos esquelético y cardiaco y el **tejido adiposo** (grasa) son tejidos sensibles a la insulina.

Estos tejidos tienen receptores para insulina que interactúan con las moléculas de insulina circulantes y forman un complejo hormona-receptor. Mediante este complejo, la insulina estimula a los sistemas transportadores de las membranas para que introduzcan glucosa a las células. La principal función de la insulina es promover la utilización de glucosa en los tejidos periféricos. Además, la insulina estimula la síntesis de glucógeno, ya que aumenta en el hígado la conversión de glucosa a glucógeno. También el metabolismo de grasa y proteínas se altera con la insulina, pues inhibe la ruptura y estimula la síntesis y almacenamiento de las grasas y las proteínas.

Secreción de glucagon

Conforme las células utilizan la glucosa, disminuyen los niveles sanguíneos de ésta. Esta hipoglucemia incita la secreción de glucagon por las células alfa del páncreas. Como estimula la glucogenólisis hepática, el glucógeno permite que la glucosa pase a la circulación. También aumenta la conversión de aminoácidos (de las proteínas) a glucosa. Este proceso se llama **gluconeogénesis**. Con la gluconeogénesis disminuye la síntesis de proteínas, pero aumenta la formación de glucosa, produciendo hiperglucemia. En consecuencia, conforme aumenta la glucemia, se estimula la secreción de insulina y comienza de nuevo el ciclo metabólico. A lo largo del día, el glucagon y la insulina mantienen un nivel de glucosa adecuado. Los niveles de glucosa promedio entre comidas varían entre 80 y 100 mg por 100 ml de plasma.

DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus es un padecimiento común de la parte endocrina del páncreas que se debe a un defecto del funcionamiento de las células beta. Se asocia principalmente a deficiencia en la producción y secreción de insulina. En los pacientes diabéticos, la deficiencia hormonal puede ser absoluta (sin producción de insulina) o relativa (secreción insuficiente). La diabetes tipo I (insulino-dependiente) se caracteriza por falta total de la producción y secreción de insulina. Este tipo de diabetes por lo general se presenta antes de los 20 años de edad, cuando todavía se está en crecimiento. Por lo mismo, también se le conoce como diabetes juvenil, o de inicio durante el crecimiento. La diabetes tipo II (diabetes de inicio en la adultez o la madurez) por lo general se presenta en individuos mayores de 40 años. Con frecuencia estos pacientes también tienen sobrepeso. La diabetes tipo II se caracteriza por una deficiencia relativa de insulina, ya sea que la secreción o producción sean bajas o que las células beta sean ineficientes para producir las cantidades de insulina necesarias para el individuo. La causa exacta de la diabetes mellitus aún se desconoce. En la diabetes tipo I, la presencia de alguna anormalidad genética parece ser la explicación más lógica de la disfunción de las células beta. Sin embargo, la diabetes tipo II puede ser resultado del envejecimiento, de una dieta inadecuada o de factores genéticos.

Síntomas

Los síntomas más comunes de la diabetes mellitus reflejan un desequilibrio del metabolismo de los carbohidratos por deficiencia de insulina (véase cuadro 39:1). El aspecto más sobresaliente de la diabetes es la presencia persistente de niveles elevados de glucosa en sangre, lo cual produce aumento de la glucosa urinaria (**glucosuria**). Como la glucosa no puede entrar a las células si no hay insulina, se queda atrapada en la circulación. Por último, el exceso de glucosa se filtra en los riñones y se excreta. Sin embargo, conforme los niveles de glucosa aumentan en los túbulos renales, se crea un efecto osmótico (la glucosa atrae al agua). El agua sale de las células y se excreta en la orina junto con la glucosa. Como resultado, el volumen urinario (**poliuria**) aumenta, se pierden grandes cantidades de agua y los pacientes se deshidratan. Como la deshidratación estimula la sed, los pacientes empiezan a consumir grandes cantidades de fluidos (**polidipsia**).

Con frecuencia, los diabéticos tienen **polifagia** (hambre excesiva). Aunque la sangre tiene exceso de glucosa, algunas células están "pasando hambre". Por eso, para evitar la fatiga y el hambre, los pacientes pueden aumentar su consumo de alimentos. Por desgracia, la absorción de la glucosa de la dieta sólo empeora la hiperglucemia.

Por último, las células empiezan a usar proteínas y grasas como fuentes de energía. La ruptura de grasas causa aumento de los niveles sanguíneos de cuerpos cetónicos. Esta condición se conoce como **cetosis**. A mayores niveles de cetonas se presenta acidosis metabólica (cetoacidosis). La cetoacidosis puede aumentar la pérdida de electrólitos (sodio, potasio y cloro) y producir depresión del sistema nervioso central (SNC), ocasionando coma y la muerte. Por lo general, los pacientes con diabetes tipo I son más propensos a la cetoacidosis y los tipo II son resistentes. Como los pacientes con cualquier tipo de diabetes pueden presentar hipoglucemia, lo que les puede provocar coma, la cetoacidosis puede diferenciarse de la hipoglucemia grave midiendo la acetona en la orina.

Complicaciones

Los síntomas de la diabetes se relacionan directamente con disminución de la utilización de la glucosa y aumento del catabolismo de la grasa. Sin embargo, la diabetes también se asocia a daño tisular degenerativo. En particular, los pacientes diabéticos desarrollan a menudo aterosclerosis, hemorragias retinianas, ceguera, disfunción renal y **neuropatía** (adormecimiento de manos y pies). Los diabéticos también son propensos a presentar infecciones recurrentes de la piel que por lo regular son resistentes al tratamiento antibiótico.

Tratamiento de la diabetes

El objetivo inmediato del tratamiento es corregir el desequilibrio metabólico y restablecer la pérdida

CUADRO 39:1 Características de la diabetes mellitus

TIPO I (DEFICIENCIA ABSOLUTA DE INSULINA)	SÍNTOMAS	TIPO II (DEFICIENCIA RELATIVA DE INSULINA)
X	Hiperglucemia	X
X	Glucosuria	X
X	Cetoacidosis	—
X	Polifagia	X
X	Poliuria	X
X	Polidipsia	X
X	Piel seca	X
X	Boca seca	X
Inicio común en la juventud	Edad de inicio	40 años o más
X	Aumento de la temperatura corporal	X
X	Infecciones persistentes	X

de líquidos y electrólitos. La administración de insulina reduce rápidamente la hiperglucemia y sus complicaciones, al tiempo que suprime la cetosis. El tratamiento de mantenimiento en la diabetes debe dirigirse a regular los niveles de glucosa con control dietético, ejercicio constante y administración de fármacos. En ambos tipos de diabetes se debe ajustar la dieta para limitar la ingesta de carbohidratos. De esta forma, con la administración de insulina se puede equilibrar el nivel de glucosa.

Los fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus abarcan cinco categorías:

- Insulinas
- Secretagogos (sulfonilureas y no sulfonilureas)
- Inhibidores de la absorción de glucosa (inhibidores de la alfa glucosidasa)
- Biguanidas
- Sensibilizadores a la insulina (tiazolidinedionas)

Las insulinas y los secretagogos son hipoglucemiantes, es decir, disminuyen los niveles normales o elevados de glucosa. Como implica su mecanismo, el tercer grupo de fármacos antidiabéticos retrasa la absorción de la glucosa de la dieta o inhibe la producción de glucosa por el hígado sin producir hipoglucemia. Durante los últimos años, los fármacos para el tratamiento de la diabetes se han enfocado a mejorar el aporte de insulina a los tejidos mediante manipulación por ingeniería genética de la insulina humana. Los fármacos antidiabéticos orales también han cambiado en forma considerable. La confirmación de sitios específicos para la acción farmacológica ha facilitado el desarrollo de nuevas clases de medicamentos orales, como los "sensibilizadores de la insulina".

Por la naturaleza de su padecimiento, los diabéticos tipo I deben recibir insulina de por vida y ajustar sus dietas. Por otra parte, como los diabéticos tipo II secretan cantidades limitadas de insulina pancreática, el control estricto de la dieta puede contrarrestar la insuficiencia de insulina. Por desgracia, muchos diabéticos no se apegan a las limitaciones de las dietas y no pueden usar sólo dieta para controlar su diabetes. En estos casos, el tratamiento de la diabetes tipo II puede incluir insulina o fármacos antidiabéticos.

Independientemente del esquema seleccionado, sólo se pueden controlar los síntomas asociados a la hiperglucemia y la cetosis. La insulina no es una cura para la diabetes. Aunque la insulina y la dieta no pueden prevenir el daño vascular o neuronal, pueden disminuir de manera importante la gravedad de estos efectos.

Tratamiento con insulina

Existen varios tipos de insulina disponibles para aplicación subcutánea o intramuscular. El uso intravenoso queda reservado para urgencias, diabéticos tipo I con tendencia a la cetosis o pacientes gravemente enfermos en quienes se requiere inicio inmediato de la acción.

Fuentes de la insulina

En el pasado, la única hormona polipeptídica activa se extraía de órganos del cerdo y de la res. Hoy en día, es posible sintetizar insulina humana mediante tecnología recombinante del DNA. La insulina producida por DNA recombinante es idéntica a la que secreta el páncreas humano. Esta insulina también está comercialmente disponible como un análogo, en la que están cambiados dos aminoácidos (*Lispro; Humalog*), y es una molécula diferente pero totalmente funcional.

Las preparaciones comerciales de insulina producen efectos metabólicos semejantes, pero varían en cuanto a inicio y duración de la acción (véase cuadro 39:2). Las insulinas pueden dividirse en preparaciones de corta, intermedia y larga duración. La duración de la acción varía con el tamaño del cristal de insulina, el pH del amortiguador y la cantidad de proteína presente.

NOTA PARA EL PROFESIONAL DE CUIDADOS DE LA SALUD

Ocasionalmente, las insulinas de corta duración se mezclan con las de larga duración para producir una insulina de duración intermedia que puede controlar la glucemia con una sola dosis al día. Sin embargo, no todas las preparaciones comerciales de insulina son compatibles. Algunas no pueden mezclarse con otras, pues se inactiva la insulina. Las insulinas con amortiguador de **fosfatos** no pueden combinarse con series lentas (amortiguador de acetatos). La insulina regular es la única preparación compatible con todas las otras insulinas. Hoy en día, existen tantas opciones, que por lo general no es necesario mezclar las presentaciones.

En circunstancias que se requiera combinar las preparaciones, los pacientes deben tener instrucciones sobre la técnica apropiada de mezcla para evitar la contaminación vial o errores en la dosificación. Una vez que se estableció el orden de la mezcla, no se debe alterar.

CUADRO 39:2 Características de las preparaciones de insulina disponibles comercialmente

FÁRMACO*	TIPO	INICIO DE LA ACCIÓN (HORAS)	DURACIÓN DE LA ACCIÓN (HORAS)	COMENTARIOS
Insulina regular, insulina cristalina zinc, inyección de insulina	De acción corta	0.5 a 1	6 a 8	Puede mezclarse (compatible) con cualquier otra preparación de insulina
Insulina *Lispro*		0.25 h	6 a 8	Se puede mezclar con insulina ultralenta o NPH
Suspensión de insulina isofano zinc	Intermedia	1 a 2	18 a 24	Incompatible con las insulinas lentas
Suspensión de insulina protamina zinc	Larga duración	4 a 8	36	Incompatible con las insulinas lentas
Suspensión de insulina zinc rápida	Corta duración	0.5 a 1	12 a 16	Incompatible con las preparaciones de insulina que tienen fosfatos
Suspensión de insulina zinc	Intermedia	1 a 2.5	18 a 24	Incompatible con las preparaciones de insulina que tienen fosfatos
Suspensión de insulina zinc extendida	Larga duración	4 a 8	> 36	Incompatible con las preparaciones de insulina que tienen fosfatos
Insulina glargina	Larga duración	1 a 2	24	Incompatible con *todas* las preparaciones de insulina

* No es una lista exhaustiva de todos los productos.
** Su origen es de DNA recombinante.

La insulina regular (insulina cristalina de zinc) fue la primera insulina purificada para uso clínico; es una preparación de corta acción y una combinación de iones de zinc y cristales de insulina. A las preparaciones de insulina regular se les adicionan diferentes cantidades de proteína (protamina) para aumentar su duración de acción. Esto da como resultado la suspensión de insulina isofano zinc (intermedia) y la insulina protamina zinc (larga). La suspensión de insulina isofano zinc también se conoce como insulina neutral con protamina Hagedorn (NPH). Estas preparaciones son **suspensiones** (sustancias no disueltas, dispersas dentro de un líquido) de insulina y protamina en un amortiguador de fosfato. La cantidad de proteína que se une a la insulina disminuye la tasa de absorción desde el sitio de inyección.

La preparación de insulina isofano (70%) e insulina regular (30%) logra un rápido inicio de acción y un efecto prolongado (hasta por 24 horas). Esta mezcla también se encuentra disponible en combinación 50:50 de insulina isofano e insulina regular.

NOTA PARA EL PROFESIONAL DE CUIDADOS DE LA SALUD

Las siguientes insulinas animales o humanas deben tener un aspecto uniforme, nebuloso o lechoso: la lenta, la semilenta, la ultralenta, NPH y la insulina protamina zinc. No utilice viales de estas preparaciones si tienen apariencia clara o quedan transparentes después de que se giran suavemente o si hay evidencia de haber sido alteradas.

Las series lentas incluyen tres preparaciones de insulina suspendidas en amortiguadores de **acetato**. Con el amortiguador de acetato varía el tamaño de los cristales de insulina (pequeñas y grandes). Los cristales pequeños (semilenta) se absorben rápido (corta acción), en tanto que los cristales grandes (ultralenta) se absorben lentamente (larga acción). La preparación intermedia lenta se convierte en una mezcla de la insulina semilenta (30%) y la ultralenta (70%).

Todas las presentaciones que actualmente se utilizan se refinaron para producir un solo pico en los niveles de glucosa, que puede sincronizarse para que coincida con las actividades diarias del individuo. Su pureza cada vez mayor ha contribuido a que se presenten menos reacciones alérgicas o reacciones adversas a la proteína.

Entre las insulinas humanas de DNA recombinante más nuevas, existe una que después de su inyección subcutánea libera una concentración constante de insulina durante 24 horas. La glargina insulina se recomienda para pacientes con diabetes tipo I o tipo II que requieren control basal de los niveles sanguíneos de glucosa. La característica única de esta insulina es que no produce "picos" en los niveles de insulinemia. La insulina se libera en forma constante desde el sitio de inyección. Como el medicamento se administra en la noche, el paciente tendrá una liberación controlada durante el día siguiente. Aunque su inicio de acción es corto, la glargina insulina no puede sustituirse con una preparación de acción corta. No tiene duración corta de acción; una vez inyectada, su acción dura 24 horas. En algunos pacientes ésta es una ventaja que no tienen las insulinas intermedias y que requieren inyecciones múltiples para controlar la glucemia durante las 24 horas. La glargina insulina representa una solución transparente que no puede diluirse o mezclarse con ninguna otra preparación de insulina.

Dosificación

La potencia de la insulina se expresa en unidades estándar de la Farmacopeia de Estados unidos (USP). Un miligramo de insulina contiene aproximadamente 25 USP. Cada preparación de insulina contiene una etiqueta con el número de unidades por mililitro y la potencia equivalente. No existe una dosis de rutina. Inicialmente, se pueden administrar 5 a 10 unidades de insulina regular para disminuir la hiperglucemia. Sin embargo, debe designarse el tipo de preparación y su dosis para mantener un adecuado nivel de glucosa sanguínea. Los niveles apropiados de glucemia varían en cada individuo diabético y según sus patrones de dieta y ejercicio (o falta de éste). Por lo general, se debe seleccionar la preparación de insulina que permita un pico de acción coincidente con el pico de glucemia del paciente. Todas las insulinas consisten en viales de 100 unidades USP por mililitro. Hoy en día se utiliza ésta con mayor frecuencia porque su medición es más conveniente.

La insulina se administra con jeringas específicas que corresponden a la concentración del frasco. Por ejemplo, una jeringa 100-U libera 100 unidades cuando se llena con preparación de 100-U. Si no se dispone de una jeringa de insulina, se puede usar una jeringa común (tuberculina). Sin embargo, las dosis de insulina deben convertirse de unidades a mínimos por centímetro cúbico (16 mínimos = 1 cc). Resulta interesante que en la mayor parte de los estados de la Unión Americana, todas las insulinas, excepto *Humalog,* son de venta libre al público, es decir, que no requieren receta médica. Esto facilita a los pacientes con diabetes la obtención de insulina en una urgencia, por ejemplo si salen de vacaciones o de su ciudad por cualquier razón. Se puede requerir receta para comprar las jeringas o para verificar la cobertura del seguro, pero no para obtener la insulina.

Por lo general, las dosis de insulina varían entre 20 y 60 unidades/día. Algunos pacientes desarrollan resistencia a este medicamento y pueden requerir 300 a 500 unidades para tener un control adecuado de la glucemia. La insulina concentrada está específicamente indicada para estos pacientes, se vende en viales de 500 unidades por mililitro y se administra con una jeringa de tuberculina.

Por lo general, la insulina se inyecta 30 a 60 minutos antes de cada comida, con excepción de la insulina *Lispro,* que se recomienda inyectarla 15 minutos antes de comer.

Cambio de los requerimientos de insulina

Aunque se haya establecido un esquema exitoso de insulina, pueden suceder fluctuaciones periódicas en los niveles de glucosa. Muchos factores aumentan el nivel de actividad celular y por eso pueden

incrementar los requerimientos de insulina. Entre éstos se encuentran los resfriados, la fiebre, las infecciones, cualquier enfermedad, la cirugía y el estrés, y si se presentan se puede requerir aumentar la dosis de insulina.

Otros elementos pueden requerir disminuir la dosis de insulina. Por ejemplo, el ejercicio intenso quema el exceso de glucosa y disminuye la necesidad de insulina. Por esto, en los niños que son muy activos existe predisposición a reacciones con insulina. Algunos fármacos modifican los niveles de glucosa sanguínea y en pacientes diabéticos pueden alterar los requerimientos de insulina.

En ocasiones, los pacientes requieren mucho más de 200 unidades de insulina por día. Estos individuos se consideran resistentes a la insulina. La resistencia a los efectos farmacológicos de la insulina pueden deberse al desarrollo de anticuerpos que inhiben la actividad de la misma o a la presencia de enfermedades concomitantes como infecciones o cirrosis hepática. Esta resistencia puede corregirse cambiando la preparación de la insulina o sometiendo al paciente a una dieta estricta, aunque esto último tal vez no funcione para algunos.

Un tratamiento alternativo es la insulina concentrada. Se puede administrar por vía intramuscular o subcutánea, en dosis graduada para las necesidades de cada paciente. Aun así, es importante la medición precisa de las dosis, ya que la insulina concentrada puede tener efectos hasta 24 horas después de la inyección. Además, la sobredosis puede provocar estado de choque irreversible. La vía intravenosa para la insulina concentrada no se recomienda, porque puede provocar reacciones hipoglucémicas.

Se aconseja refrigerar la preparación cuando no se esté usando, pero al igual que con otras insulinas, no debe congelarse. Evítese utilizar (deseche) soluciones descoloridas o turbias.

Indicaciones clínicas

Las insulinas están indicadas y aprobadas por la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) para uso en el tratamiento de la diabetes tipo I y tipo II, la cual no puede controlarse adecuadamente mediante dieta y ejercicio. También están aprobadas para disminuir la hiperpotasemia, ya que provoca naturalmente la entrada de potasio a las células y reduce los niveles de potasio en la circulación. Por supuesto, la administración compensatoria de glucosa evita la posibilidad de hipoglucemia. La insulina es el tratamiento de elección para revertir la cetoacidosis diabética grave con coma.

Efectos adversos

Por lo general, los pacientes diabéticos toleran bien la insulina. Sin embargo, ya que es una hormona polipeptídica que se puede combinar a menudo con una proteína (antígeno), no es raro que presenten reacciones alérgicas. Los síntomas de estas reacciones pueden ser urticaria, comezón, edema o anafilaxis. Por lo general, para evitar estas reacciones se puede cambiar a otra especie de insulina. La insulina de origen porcino es menos antigénica que la de res. Además, se prefiere la insulina regular o la lenta porque estas preparaciones no tienen complejos proteicos (protamina o globina).

Algunos pacientes desarrollan lipodistrofia, hipertrofia o abscesos en el sitio de inyección. La **lipodistrofia** es la desaparición de la grasa subcutánea en el sitio donde se inyecta la insulina. Como resultado, la piel de la zona se hunde y se vuelve cóncava. Por lo general, los pacientes diabéticos se inyectan la insulina subcutánea en los brazos, el abdomen o los muslos. Para evitar esta atrofia, es recomendable llevar un registro de los sitios de inyección para que se invierta el orden de éstos.

Los efectos adversos más comunes con la insulina son la visión borrosa y la hipoglucemia. En el periodo inicial del tratamiento, se generan cambios en el cristalino que producen la visión borrosa. Por lo general, estas molestias remiten en una a dos semanas. Sin embargo, la hipoglucemia se debe a sobredosis de insulina (choque de insulina). Cuando bajan los niveles de glucosa, los pacientes suelen sentir hambre, cefalea, visión borrosa, fatiga, ansiedad, nerviosismo, confusión y parestesias. En casos graves pueden ocurrir desmayos o convulsiones. Por lo general, la ingesta de un caramelo, ginger ale o jugo de frutas puede aportar la cantidad suficiente de glucosa para corregir la hipoglucemia. En casos graves (coma diabético) se puede administrar glucagon (0.5 a 1 mg) por vía endovenosa. Éste produce aumento rápido de la glucosa que dura cerca de una hora. Una vez que se han controlado los síntomas se puede administrar dextrosa intravenosa.

Consideraciones especiales

Antes de cargar cualquier solución, se debe girar suavemente el frasco de insulina en la palma de la mano para evitar que haga espuma. Las preparaciones en suspensión no se disuelven de manera uniforme y algunos cristales se van hasta el fondo del frasco. Al girarlo con suavidad se ocasiona una mejor dispersión de la insulina en el amortiguador, y se puede administrar la cantidad apropiada para el esquema. La insulina regular debe tener un aspecto transparente.

La insulina es estable a temperatura ambiente durante largo tiempo, si no se expone a luz solar fuerte. No obstante, es preferible refrigerar (no congelar) los viales entre cada uso para mantener la actividad del polipéptido. Antes de la inyección se recomienda calentar la solución a temperatura ambiente para reducir la posibilidad de una reacción

en el sitio de inyección. Antes de administrar el medicamento, siempre se debe revisar la fecha de caducidad. Asimismo, se debe desechar cualquier frasco de insulina regular que haya caducado, que tenga aspecto turbio o decolorado o rastros de alteraciones.

Se deben utilizar técnicas estériles para preparar y administrar la insulina. Hay que lavarse las manos antes de disponer el fármaco y al administrarlo. La tapa de goma de la insulina debe limpiarse con alcohol antes de insertar la aguja. Es bueno inyectar aire en el frasco para que la insulina fluya fácilmente a la jeringa. La cantidad de aire inyectado debe ser igual a la dosis de insulina que se va a aplicar (es decir, el mismo volumen que el número de unidades que se aplicará). Una vez que se ha inyectado el aire, se debe voltear el frasco hacia abajo y la punta de la aguja hacia arriba y retirar la cantidad deseada de insulina. Siempre hay que revisar si hay burbujas de aire, pues aunque éste no es dañino, si las burbujas son grandes restan el volumen de insulina administrada. Se recomienda revisar siempre dos veces la dosis que se va a aplicar antes de hacerlo.

La hora de administración de la insulina y la de las comidas es muy importante en los pacientes diabéticos. Los niveles de glucosa se mantienen en equilibrio delicado con la manipulación de la ingesta de carbohidratos. Por lo mismo, la insulina se debe aplicar siempre a la misma hora.

Por lo general, la insulina se administra 15 a 30 minutos antes de cada alimento, aunque las preparaciones de larga duración de acción se disponen antes del desayuno. Si hay variación en la dosis ya establecida o en la dieta, los niveles de glucosa serán inestables. Los pacientes deben estar siempre bajo vigilancia de alguien más (y deben estar alerta ellos mismos) para detectar síntomas de choque por insulina después de que se inyectan. También deben darse cuenta del inicio de acción y del pico de acción de la insulina particular que utilizan. Es bueno tener a la mano jugo o azúcar por si se presentan síntomas de hipoglucemia predecibles. Con las preparaciones de larga duración, puede sobrevenir hipoglucemia durante la noche, y ésta sólo es evidente por sueño inquieto y diaforesis. Es importante recordar que los requerimientos de insulina cambian cuando los pacientes se enferman, presentan vómito o fiebre.

La insulina regular puede administrarse por vía endovenosa en urgencias, o en pacientes gravemente enfermos. Las infusiones IV de plástico adsorben insulina, y con esto los pacientes reciben menos que lo prescrito. No hay forma de predecir la cantidad que se pierde por adsorción. Por lo mismo, después de la administración intravenosa de insulina con un equipo de infusión, debe vigilarse estrechamente al paciente para graduar la dosis y obtener la respuesta deseada.

Si el paciente está inconsciente o con hipoglucemia grave no puede dar información precisa de su historia de medicamentos y de su tratamiento. Siempre hay que buscar si trae alguna identificación (etiquetas, brazaletes o tarjetas) que pueda informar si existe alguna alergia a la insulina. Nunca hay que administrar insulina sino hasta que se establezca el diagnóstico de insuficiencia de insulina. Siempre es más seguro dar azúcar antes para ver si los síntomas remiten, pues la sobredosis de insulina es más crítica que el aumento de la hiperglucemia ocasionada por un jugo de fruta o un dulce.

Interacciones farmacológicas

En los pacientes diabéticos, varios medicamentos afectan la acción de la insulina (véase cuadro 39:3). Muchos tienen efecto directo en el metabolismo de la glucosa. Los salicilatos, los beta-bloqueadores, los bloqueadores neuronales adrenérgicos y los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) reducen los niveles circulantes de glucosa, y por lo mismo pueden potenciar la acción hipoglucemiante de la insulina. En contraste, glucagon, epinefrina, diazóxido, clorpromacina y los simpaticomiméticos contrarrestan la acción de la insulina, ya que inhiben la utilización de la glucosa. La insulina también puede producir un cambio del potasio desde los sitios extracelulares a los intracelulares, lo que reduce efectivamente los niveles séricos de potasio. Si la insulina se administra de manera concomitante con los glucósidos cardiacos, se deben vigilar los efectos antagonistas de los fármacos.

Hipoglucemiantes orales (secretagogos)

Los secretagogos son la clase de hipoglucemiantes orales cuyo nombre describe su mecanismo de acción y el impacto en las concentraciones de glucosa sanguínea. Los fármacos de esta clase son las sulfonilureas y las no sulfonilureas (también llamadas meglitinidas). Son medicamentos útiles en el tratamiento de la diabetes tipo II, solos o combinados con otros antidiabéticos. El término “secretagogo” se aplica a una sustancia que induce o causa la secreción de otra sustancia.

Estos fármacos entran en las células beta del páncreas y provocan la liberación de insulina. Se unen a los canales de potasio de las células beta y permiten el influjo de iones de calcio a través de la membrana, lo que dispara la liberación de insulina y altera los niveles sanguíneos de glucosa. No son fármacos con actividad parecida a la insulina. Los efectos hipoglucemiantes de los secretagogos se deben a la liberación de insulina por el páncreas. Por lo mismo, no tienen utilidad en el tratamiento de la diabetes tipo I, en la que las células beta no tienen insulina.

CUADRO 39:3 Factores fisiológicos y fármacos que alteran la actividad de la insulina

FACTORES QUE AUMENTAN LOS REQUERIMIENTOS DE INSULINA *(ANTAGONIZAN LA INSULINA)*	RESPUESTA
Secreción de catecolaminas-epinefrina	
Resfriados, infecciones, enfermedades	
Fármacos: acetazolamida, antivirales en el SIDA, clorpromacina, diazóxido, diltiazem, niacina, nicotina, anticonceptivos orales, rifampicina, simpaticomiméticos, diuréticos tiacídicos	Estos factores o agentes *aumentan* la concentración sanguínea de glucosa mediante: • Aumento de la actividad celular • Aumento de la gluconeogénesis • Inhibición de la liberación de insulina • Estimulación de la glucogenólisis hepática • Estimulación del sistema nervioso simpático
Hormonas: corticotropina, estrógenos, glucagon, glucocorticoides, hormona del crecimiento, progestágenos, hormonas tiroideas	
Obesidad	
Embarazo	
Tabaquismo	
Estrés	
Cirugía	

FACTORES QUE DISMINUYEN LOS REQUERIMIENTOS DE INSULINA *(POTENCIAN LOS EFECTOS DE LA INSULINA)*	RESPUESTA
Alcohol	Estos factores o agentes *disminuyen* las concentraciones sanguíneas de glucosa mediante: • Interferencia con el metabolismo de la glucosa • Inhibición del sistema nervioso simpático
Inhibidores de la ECA	
Bloqueadores neuronales adrenérgicos	
Esteroides anabólicos	
Anticoagulantes orales	
Beta-bloqueadores, propranolol	
Cloroquina	
Clofibrato	
Diazóxido	
Fenfluramina	
Carbonato de litio	
Inhibidores de la MAO	
Metoprolol	
Pentamidina	
Piridoxina	
Salicilatos	
Sulfinpirazona	
Tetraciclinas	

NOTA PARA EL PROFESIONAL DE CUIDADOS DE LA SALUD

En pacientes diabéticos los anticonceptivos orales pueden alterar el control de la glucemia. Se debe recomendar otro método anticonceptivo mientras se esté con tratamiento antidiabético.

Características

En Estados Unidos existen cuatro hipoglucemiantes orales de primera generación: acetohexamida, clorpropamida, tolazamida y tolbutamida (véase cuadro 39:4). Los hipoglucemiantes orales de segunda generación, más nuevos, son glipicida, glimepirida y gliburida. Todos estos medicamentos producen la misma acción sobre el páncreas, aunque difieren en cuanto inicio de la acción y duración de la misma, pues su absorción y metabolismo varían. Existe retraso en el inicio de la acción porque deben absorberse por el intestino y después llegar al páncreas.

Con excepción de la tolazamida, los hipoglucemiantes orales se absorben rápidamente en el intestino. Ya que se requiere tiempo para que induzcan la liberación de insulina en el páncreas, su inicio de acción varía entre una y cuatro horas. El metabolismo hepático inactiva rápidamente a la tolbutamida; por lo mismo, su tiempo de acción es relativamente corto. La gliburida y la glipizida se metabolizan más lentamente y sus metabolitos se tardan más en inactivar en el hígado. La tolazamida y la acetohexamida se metabolizan y forman compuestos hipoglucemiantes activos y por eso su duración de acción es mucho más larga (24 horas). Como la clorpropamida no se metaboliza, continúa estimulando la liberación de insulina hasta que se excreta por los riñones. Por esta razón, la duración de acción de este fármaco puede ser de hasta 60 horas. La eliminación de la clorpropamida se ve influida por cambios en el pH de la orina. La alcalinización de ésta (pH mayor de 6) estimula la excreción de clorpropamida.

Los hipoglucemiantes que no son sulfonilureas incluyen la repaglinida y la nateglinida. El mecanismo de acción consiste en estimular la secreción de insulina en células diferentes a las beta. Sin embargo, estos fármacos se absorben más rápido que los secretagogos. Su inicio de acción se da en 20 a 30 minutos, y el pico de los niveles de insulina en 60 minutos, y antes del siguiente alimento los niveles de ésta regresan a su estado basal. Por ello, estos fármacos deben tomarse 1 a 30 minutos antes de cada comida (la dosis y frecuencia depende de los requerimientos de cada paciente según su glucemia).

Indicaciones clínicas

Los secretagogos están aprobados para su uso junto con un régimen dietético para disminuir la glucosa en sangre en los pacientes con diabetes tipo II. Estos fármacos no sirven en la diabetes tipo I o en la diabetes grave que se presenta en los ancianos. La ventaja de los secretagogos sobre la insulina es que no conllevan el trauma ni las complicaciones de la inyección, como la lipodistrofia. Sin embargo, los secretagogos no pueden ser sustitutos de la insulina, ya que estos fármacos no tienen efecto alguno en la cetosis que con frecuencia se presenta en la diabetes. Los pacientes mayores con diabetes pueden presentar cetosis. A cualquier paciente diabético que presente cetosis se le debe administrar insulina.

Efectos adversos

El efecto adverso más común de los hipoglucemiantes orales es la hipoglucemia. Esta condición puede ser grave en adultos mayores, en pacientes debilitados o desnutridos. Es fácil que los pacientes presenten hipoglucemia si la ingesta de sus alimentos no se lleva a cabo a tiempo o no está bien balanceada, ya que los hipoglucemiantes varían en cuanto a tiempo de inicio y duración de acción. El tratamiento habitual consiste en administrar carbohidratos lo antes posible y después, si es necesario, ajustar la dosis o los patrones alimentarios. Los pacientes que toman clorpropamida y que presentan hipoglucemia deben estar bajo vigilancia durante varios días (3 a 5), ya que el fármaco tiene una duración de acción prolongada. Si hay hipoglucemia grave se puede requerir hospitalización, y en las situaciones que así lo ameriten se puede administrar dextrosa por infusión venosa para mantener una concentración de glucosa sanguínea adecuada.

En ausencia de hipoglucemia, los secretagogos también pueden producir irritación gastrointestinal (GI), náuseas, diarrea, debilidad, fatiga y mareo. Las reacciones de hipersensibilidad informadas son fotosensibilidad, exantema, ictericia y elevación de las enzimas hepáticas. Como no existe sensibilidad cruzada, se puede cambiar el secretagogo por otro, para evitar estas reacciones. Algunos individuos con tratamiento a base de secretagogos han manifestado anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia y anemia aplásica. La leucopenia, la trombocitopenia y la anemia moderada remiten cuando se suspende el fármaco. Los medicamentos hipoglucemiantes se han relacionado con aumento de la tasa de mortalidad cardiovascular, al comparar contra dieta o dieta e insulina.

Contraindicaciones

Los hipoglucemiantes orales están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad conocida a los secretagogos, con diabetes tipo I o diabetes

CUADRO 39:4 Dosis y duración de acción de los antidiabéticos orales

FÁRMACO	DOSIS MÁXIMA EFECTIVA	INTERVALO DE DOSIS DIARIA	INICIO DE ACCIÓN (HORAS)	DURACIÓN DE LA ACCIÓN (HORAS)
Sulfonilureas orales hipoglucemiantes (secretagogos)				
Acetohexamida	1.5 g	0.25 a 1.5 g	1	12 a 24
Clorpropamida	750 mg	100 a 250 mg	1	60
Glimepirida	8 mg	1 a 4 mg	1	24
Glipizida	40 mg	5 a 15 mg	1 a 1.5	10 a 16
Gliburida	20 mg	1.25 a 20 mg	2 a 4	24
Gliburida microbase	12 mg	0.75 a 12 mg	1	12 a 24
Tolazamida	1 g	100 a 500 mg	4 a 6	12 a 24
Tolbutamida	3 g	0.25 a 2 g	1	6 a 12
No sulfonilureas (meglitinidas)				
Repaglinida	16 mg	0.5 a 4 mg qid	30 min	4
Nateglinida	360 mg	60 a 120 mg tid	20 min	2
Inhibidores de la absorción de glucosa (inhibidores de la alfa-glucosidasa)				
Acarbosa	100 mg	25 a 100 mg tid	—	—
Miglitol	100 mg	25 a 100 mg tid	—	—
Antihiperglucémicos				
Metformin (*Glucophage)*	2 500 mg	500 a 850 mg tid	—	—
(*Glucophage XR)*	2 000 mg	1 500 a 2 000 mg	—	—
Sensibilizadores de insulina (tiaxolidinedionas)				
Rosiglitazona	8 mg	2 a 8 mg		
Pioglitazona	45 mg	15 a 45 mg	1 a 2	24

complicada con fiebre, cetoacidosis o coma. Los secretagogos no se recomiendan en pacientes con enfermedad hepática o renal moderada o grave. La disminución de la función hepática o renal disminuye la depuración de estos fármacos y de sus metabolitos en la sangre. Las no sulfonilureas deben usarse con precaución y observación estrecha en pacientes con enfermedad hepática o renal leve.

Consideraciones especiales

A veces los pacientes tienen algún traumatismo o cursan con estrés fisiológicos como fiebre, enfermedades concomitantes o alguna condición que aumenta la dificultad para mantener el control de la glucemia. En tales situaciones se debe sustituir por insulina o al menos agregar esta última al esquema de tratamiento para estabilizar el control glucémico.

Durante el embarazo se recomienda la insulina más que los secretagogos. También se usa insulina en vez de secretagogos antes de los procedimientos quirúrgicos y durante éstos. Es mucho más fácil controlar los niveles de insulina, ya que el estrés de la cirugía puede causar fluctuaciones frecuentes en los niveles de glucosa. Los secretagogos nunca deben usarse en pacientes con úlcera péptica o cetosis.

NOTA PARA EL PROFESIONAL DE CUIDADOS DE LA SALUD

Los pacientes ancianos son especialmente sensibles a los efectos farmacológicos de los hipoglucemiantes orales, por lo que la dosis debe disminuirse inicialmente a la mitad de lo recomendado para adultos.

Por lo general, cuando se va a cambiar a un paciente de un hipoglucemiante oral a otro, no es necesario un periodo de transición para ajustar las dosis. Sin embargo, por su duración prolongada, con la clorpropamida se pueden potenciar los efectos hipoglucemiantes del fármaco alterno. Por eso, durante la transición de este medicamento a otro hipoglucemiante, se debe observar cuidadosamente al paciente. Si se cambia el tratamiento de un paciente, de insulina a un secretagogo oral, se puede medir fácilmente la glucosa y cetonas en orina para vigilar las fluctuaciones en la glucemia.

Interacciones farmacológicas

Los hipoglucemiantes orales se unen a las proteínas plasmáticas y se metabolizan en el hígado. Por lo mismo, estos fármacos presentan varias interacciones farmacológicas. Los fármacos que inhiben a las enzimas hepáticas desplazan a las sulfonilureas de sus sitios de unión a proteínas o inhiben el metabolismo de la glucosa, potenciarán las acciones hipoglucemiantes de las sulfonilureas. La repaglinida no debe empezarse en pacientes que toman gemfibrozil o itraconazol, porque puede producirse disminución prolongada de la glucosa. Esto se debe a la inhibición del metabolismo de la repaglinida. El cuadro 39:5 muestra fármacos específicos que se sabe interactúan con hipoglucemiantes orales. El alcohol puede producir reacciones tipo disulfiram por acumulación de ácido acético en sangre (véase capítulo 10 para comentarios sobre el disulfiram).

Los hipoglucemiantes orales estimulan al sistema microsómico hepático y pueden reducir los niveles circulantes de digitoxina en sangre en pacientes bajo tratamiento con glucósidos cardiacos. Se ha informado que la rifampicina estimula el metabolismo de la clorpropamida y la tolbutamida, reduciendo su actividad hipoglucemiante.

Otros fármacos antidiabéticos

Estos fármacos antidiabéticos incluyen a tres grupos con mecanismos de acción diferentes a la insulina o los secretagogos. Ninguno es un hipoglucemiante. No disminuyen los niveles de azúcar ni aumentan la liberación de insulina. Uno de los grupos modifica la absorción de glucosa de la dieta para mantener niveles más bajos de glucosa; otro disminuye la salida de glucosa del hígado, y el tercero actúa directamente sobre el tejido graso, el músculo esquelético y el hígado para sensibilizarlos a la acción de la insulina y aumentar la utilización de glucosa.

Inhibidores de la absorción de glucosa (inhibidores de la alfa-glucosidasa)

El miglitol y la acarbosa interfieren en la digestión de los carbohidratos de la dieta. Los oligosacáridos y disacáridos que se ingieren se digieren hasta ser glucosa gracias a las enzimas glucosil hidrolasa y alfa-amilasa. El miglitol y la acarbosa inhiben a la glucosil hidrolasa en la membrana del intestino delgado, haciendo que se retrase la absorción de glucosa, no que se elimine. La acarbosa, de hecho es un oligosacárido y también se une en forma reversible a la alfa-amilasa (figura 39:1). El resultado es retraso en la absorción de glucosa, lo que hace que después de las comidas los niveles de la misma (posprandial) no tengan un pico inmediato. Esto elimina la hiperglucemia posprandial. Este mecanismo de acción es aditivo con los hipoglucemiantes orales y con la insulina.

Estos fármacos deben tomarse con cada alimento —esto es, tres veces al día— para que el metabolismo de los carbohidratos se pueda modificar. La acarbosa se metaboliza gracias a las enzimas y bacterias del intestino. El miglitol se absorbe y se excreta por los riñones, sin metabolizarse. Ninguno de los dos medicamentos afecta al hígado y ambos pueden utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática. Se puede empezar con 25 mg y las dosis varían entre 25 y 100 mg tres veces al día, para ambos fármacos. Los ajustes de dosis se deben hacer en intervalos de cuatro a ocho semanas después de confirmar, mediante vigilancia de la glucosa, la efectividad del fármaco una hora después del alimento.

Efectos adversos

Los principales efectos adversos son flatulencia, diarrea y dolor abdominal que se aminoran con la continuación del tratamiento. Aun en casos de sobredosis, sólo se han presentado síntomas GI. Los

CUADRO 39:5 Interacciones farmacológicas con los fármacos antidiabéticos

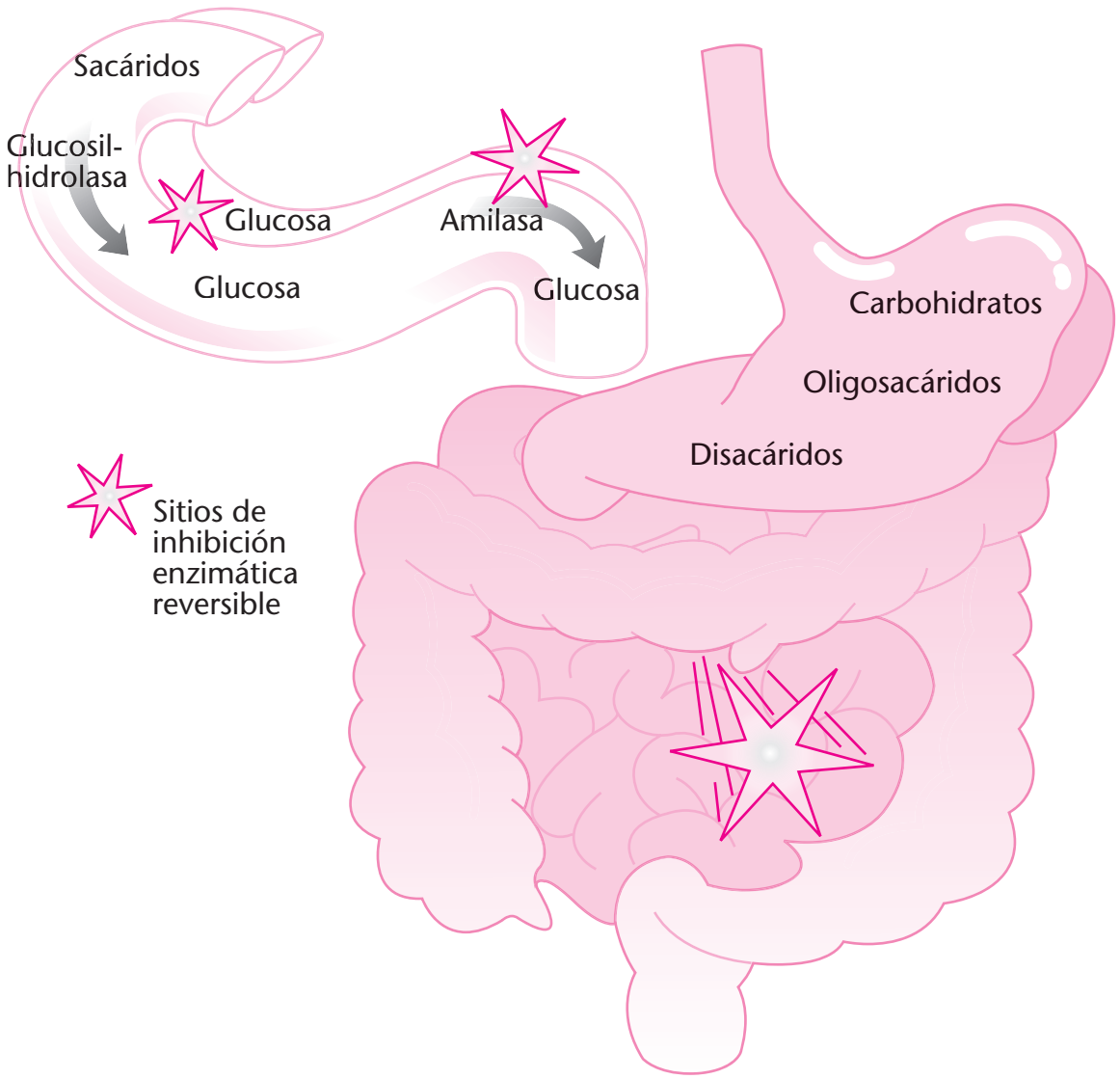
FÁRMACOS QUE REFUERZAN A LOS HIPOGLUCEMIANTES ORALES	RAZÓN
Bloqueadores neuronales adrenérgicos, guanetidina Diazóxido Fenfluramina Insulina Inhibidores de la MAO Ranitidina Salicilatos Simpaticolíticos	Inhiben el metabolismo de la glucosa o la utilización de la misma
Alcohol Anticoagulantes orales (cumarínicos) Cloranfenicol Cimetidina Gemfibrozil Inhibidores de la MAO Itraconazol	Inhiben a las enzimas hepáticas, al metabolismo de las sulfonilureas y de repaglinida
Clofibrato Ácido etacrínico Probenecid Antibióticos sulfonamidas	Desplazan a las sulfonilureas de sus sitios de unión a proteínas plasmáticas
FÁRMACOS QUE ANTAGONIZAN A LOS HIPOGLUCEMIANTES ORALES O A LA ACARBOSA	**RAZÓN**
Beta-bloqueadores Bloqueadores de los canales de calcio Hormonas (estrógeno, glucagon, hormona del crecimiento, progestágenos, hormonas tiroideas) Isoniacida Esteroides Estrés Simpaticomiméticos	Alteran el metabolismo de los carbohidratos, aumentando las concentraciones sanguíneas de glucosa; pérdida del control de la glucemia
Alcohol en forma crónica Fenotiacinas, clorpromacina Fenobarbital Fenitoína Rifampicina	Aumentan el metabolismo hepático, reduciendo la concentración sanguínea de los hipoglucemiantes orales
FÁRMACOS QUE ANTAGONIZAN A LOS INHIBIDORES DE ABSORCIÓN DE CARBOHIDRATOS	**RAZÓN**
Enzimas digestivas: amilasa, pancreatina, carbón	Disminuyen el efecto del miglitol y la acarbosa

pacientes pueden requerir evaluación periódica de hemoglobina glucosilada (miglitol) y transaminasas séricas (acarbosa) porque se han informado cambios en un pequeño número de individuos que participaron en ensayos clínicos durante el desarrollo del fármaco.

Si se usan solos, estos fármacos no causan hipoglucemia. Si se combinan con secretagogos o insulina, puede presentarse hipoglucemia. Si se presenta, se puede administrar glucosa al paciente (no sacarosa), porque los inhibidores de la alfa-glucosidasa interfieren con el metabolismo de la sacarosa.

Las contraindicaciones para el uso de estos medicamentos son cetoacidosis diabética, trastornos intestinales o las enfermedades asociadas con absorción deficiente e hipersensibilidad al fármaco.

FIGURA 39:1 Absorción de la glucosa: sitios de inhibición enzimática reversible



Interacciones farmacológicas

La acarbosa y el miglitol tienen interacciones limitadas con los productos que afectan la digestión GI. Si se toman junto con enzimas como la amilasa, la pancreatina o el carbón, puede inhibirse la capacidad de que estos fármacos actúen sobre los carbohidratos, y por lo tanto, disminuyen su eficacia.

El antihiperglucémico biguanida

Un fármaco antihiperglucémico evita que los niveles de glucosa sanguínea se eleven demasiado rápido o demasiado alto después de las comidas, pero no necesariamente "disminuye" la glucosa sanguínea. La metformina es químicamente una biguanida que disminuye la glucosa posprandial, pues reduce la producción hepática y absorción intestinal de glucosa. También parece aumentar la utilización de glucosa por otros tejidos. Sobre todo, contribuye a que exista un menor incremento de la glucosa posprandial y una distribución más suave a los tejidos. A diferencia de los secretagogos, la metformina no es un hipoglucemiante porque no baja los niveles de glucosa sanguínea ni en las personas sanas ni en los pacientes diabéticos. No tiene influencia directa sobre la secreción de insulina.

La dosis habitual es de 500 mg dos veces al día hasta un máximo de 2 500 mg por día. La metformina se absorbe en el tracto GI y se excreta sin cambios en los riñones. En los pacientes geriátricos que tienen



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Este es otro grupo de fármacos que requiere que el paciente se apegue no sólo al esquema farmacológico, sino también a los ajustes de la dieta. La hora de toma de cada dosis es crucial para evitar que existan grandes altibajos en la glucosa sanguínea o eventos de hipoglucemia que provoquen sudación, desorientación, palidez, fatiga inmediata y pérdida de la conciencia. Los pacientes diabéticos necesitan mucho apoyo para motivarse y apegarse al programa. Por fortuna, este apoyo se puede encontrar en la comunidad y en programas de educación de la Asociación Americana de Diabetes. Además, se les debe insistir en que pueden hacer preguntas a sus médicos tratantes o al personal las veces que sea necesario. Los pacientes pueden acudir con una gran variedad de especialistas, incluyendo médicos familiares, endocrinólogos o especialistas en diabetes. No es poco común que los ancianos cambien de médico por culpabilidad de no lograr las metas establecidas, o porque perciban que no reciben atención individualizada. Por eso, los pacientes con diabetes deben recibir instrucciones claras, atentas y repetitivas para la administración de los medicamentos y los cambios en los patrones de comportamiento que lleven a un tratamiento exitoso.

Si ocurre un accidente o complicación de la diabetes

Los pacientes deben llevar consigo una identificación adecuada que refiera su condición médica y diga claramente qué medicamento antidiabético toman. Si es posible, debe contener el horario de toma habitual del mismo, para que cualquier médico pueda visualizar la amplitud del problema. Esto es particularmente importante en quienes toman metformin, ya que pueden presentar acidosis láctica.

Se debe recomendar a los pacientes que refieran los medicamentos que toman a cualquier otro médico que los evalúe o trate.

Se deben medir en forma sistemática los niveles de glucosa en sangre, la presencia de cetonas en orina, o ambos, para mantener la insulina en los niveles mínimos efectivos.

Los pacientes bajo tratamiento combinado deben avisar a su familia sobre la posibilidad de hipoglucemia para que tengan a la mano dextrosa o glucosa tomada (por ejemplo, en el auto, la bolsa de mano o el trabajo). Con frecuencia, la ansiedad, la inquietud y la piel fría y húmeda son los primeros signos de tener baja la glucosa, y los familiares deben estar bien informados.

Nota especial: No todos los azúcares son iguales. El azúcar de mesa es sacarosa y las tabletas para tratar la hipoglucemia son dextrosa o glucosa. Los pacientes que toman miglitol o acarbosa y que presentan hipoglucemia no deben tomar azúcar o cubos de azúcar porque la sacarosa se metaboliza en glucosa con la enzima que inhibe estos fármacos, y la glucosa no se absorberá rápidamente.

Los pacientes y sus familiares deben estar completa y claramente informados sobre la posibilidad de acidosis láctica si el paciente toma metformin. Se deben entender los síntomas de la acidosis para que el paciente y sus familiares puedan notificarlo al médico lo antes posible si hay síntomas evidentes.

Administración de la dosis

Recuerde al paciente que use en forma consistente la misma marca de insulina y el

disminución de la función renal por la edad tienen menor depuración plasmática de la metformina. Se recomienda que en este grupo etario no se aumenten las dosis hasta el máximo porque tendrían mayor concentración plasmática.

Efectos adversos

Los efectos GI son diarrea, náuseas, vómito y flatulencia, por lo general tolerables, y se disipan con el uso continuo del medicamento. Algunas veces, la reducción de las dosis mejora los efectos adversos. Existe un efecto adverso que, aunque es raro, puede poner en riesgo la vida: la acidosis láctica. El ácido láctico se acumula en la sangre y contribuye a la disminución del pH, lo que favorece directamente el desequilibrio electrolítico. Esto puede provocar estrés respiratorio y cardiovascular. Los pacientes pueden presentar signos de acidosis láctica aunque no de cetoacidosis. Por lo general, los síntomas son fatiga, mialgia y dificultad respiratoria o malestar abdominal, lo que deben reportar inmediatamente al médico. Como los síntomas GI que se presentan al inicio del tratamiento mejoran con el tiempo y la dosis permanece estable, se debe considerar como probable desequilibrio metabólico cualquier malestar GI que

mismo tipo de jeringa para evitar errores en la toma de medicamentos. Si se administra más de una insulina con la misma jeringa insista al paciente que *no debe intercambiar* el orden de la mezcla y no debe regresar la solución de la jeringa al frasco de insulina.

Los ancianos no pueden distinguir fácilmente las marcas de las dosis en las jeringas transparentes. Recomiende el uso de jeringas con un fondo coloreado o lupas que se puedan pegar a la jeringa para facilitar la visión del nivel del líquido.

Si la insulina se almacena en el refrigerador, recuerde al paciente que la ponga a temperatura ambiente antes de inyectarla, para reducir la irritación en el sitio de inyección.

Los pacientes que toman inhibidores de la absorción de glucosa pueden ingerirla al inicio (con la primera mordida) del alimento, esto significa que deben tomar el medicamento y la comida tres veces al día. Si al tomar sulfonilureas el paciente presenta malestar GI, recomiende que ingiera el medicamento con alimento.

Notificación al médico que prescribe

Los pacientes deben llamar al médico *siempre* que presenten fiebre, dolor de garganta, moretones, sangrado poco común, gripe o catarro que pueda cambiar los requerimientos de medicamentos. Recuerde al paciente que vigile en casa sus niveles de glucosa para que el médico pueda revisarlos.

Llame al médico si se presenta fatiga, diaforesis profusa, parestesias en las extremidades o hambre excesiva (hipoglucemia) o sed excesiva, micción o elevación de la glucosa o cetonas en orina (hiperglucemia). Puede estar indicada la elevación o el ajuste de la dosis.

Recuerde a los pacientes que durante el tratamiento con sulfonilureas eviten el alcohol porque puede producirles náuseas intensas y reacción tipo disulfiram.

Debe recomendarse a los pacientes que eviten el uso excesivo de alcohol si toman metformin por su potencial de inducir acidosis láctica.

Uso durante el embarazo

Los fármacos antidiabéticos se hallan en las categorías B y C de la FDA. No se ha determinado la seguridad general de estos fármacos en las mujeres embarazadas mediante ensayos clínicos controlados, aunque históricamente muchas mujeres han estado expuestas a algunos de estos fármacos mientras han estado embarazadas. Los estudios en animales sugieren que los medicamentos antidiabéticos pueden ocasionar defectos congénitos, por lo que los riesgos potenciales para el paciente y el feto deben considerarse seriamente antes de continuar el tratamiento durante el embarazo. Como la presencia de niveles anormales de glucosa durante el embarazo también se asocia a anormalidades congénitas, es imperativo que durante la gestación se controle la glucosa sanguínea, por el bien de la madre y del feto. Las recomendaciones universales proponen insulina como tratamiento de elección durante el embarazo. Se debe recomendar a los pacientes que notifiquen a su médico tratante, que por lo general no es ginecólogo u obstetra, si se embarazan mientras están bajo tratamiento antidiabético. La evaluación pronta ayudará a decidir si se requiere ajuste de la dosis, la medicación, o ambas.

ocurra después. La acidosis láctica es una urgencia médica que requiere hospitalizar al paciente para tratamiento y observación. Se utiliza hemodiálisis para extraer la metformina del organismo. El riesgo de acidosis láctica aumenta en la insuficiencia renal o hepática, y con la edad.

Contraindicaciones

La metformina está contraindicada en pacientes con acidosis metabólica, incluyendo la cetoacidosis diabética, en pacientes con enfermedad renal o depuración anormal de creatinina. Ya que la glucosa de contraste yodada que se usa para exámenes radiológicos puede provocar insuficiencia renal aguda, se debe suspender la metformina al menos 48 horas antes y después de estos procedimientos para evitar la posibilidad de acidosis láctica.

El alcohol potencia la acción de la metformina en el metabolismo del ácido láctico. Se debe recomendar al paciente que durante su tratamiento con metformina evite el uso excesivo de alcohol.

El antihiperglucémico tiazolidinediona

Entre las nuevas clases de fármacos antidiabéticos orales se encuentran los "sensibilizadores de insulina". Troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona aumentan la respuesta de las células periféricas a la insulina, lo que permite que la glucosa se utilice más

eficientemente. Aunque no estimulan la secreción de insulina sí disminuyen la resistencia a ésta y aumentan la sensibilidad a la misma en el tejido graso, el músculo esquelético y los hepatocitos, ya que activan receptores intracelulares (receptores nucleares) que regulan la actividad de la glucosa. Ambas acciones ocasionan que la glucosa salga de la circulación sanguínea y se dirija a las células blanco. Esto requiere que esté presente la insulina para que pueda realizar los cambios en la distribución de glucosa. Por esta razón, se recomiendan en el tratamiento de pacientes con diabetes tipo I que tienen deficiencia en la producción de insulina. Si se utilizan en diabéticos tipo I que reciben insulina, estos fármacos pueden propiciar hipoglucemia, pues aumentan la sensibilidad a la insulina.

Estos medicamentos se absorben rápidamente después de su ingesta oral y la mayor parte se excreta, sin modificarse, en las heces. Por lo mismo, la insuficiencia renal no afecta los niveles sanguíneos del fármaco. Los efectos adversos son diarrea y náuseas.

Éste es un nuevo tipo de fármacos que no ha sido probado en tantos pacientes como otros medicamentos antidiabéticos. La troglitazona se retiró del mercado por dudas sobre su seguridad, debido a mayor incidencia de insuficiencia hepática y muerte en pacientes que tomaban la medicina. Los otros dos fármacos en este grupo no se han asociado a riesgos semejantes y por lo tanto están disponibles para el manejo de la diabetes. Con la pioglitazona y la rosiglitazona ha ocurrido aumento reversible de las enzimas hepáticas, por lo que se recomienda vigilar los niveles de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y en forma periódica para confirmar que no ha ocurrido daño hepático. Otros efectos adversos comunes son la retención hídrica y la ganancia ponderal. La retención hídrica (edema) puede exacerbar condiciones como la insuficiencia cardiaca, por lo que estos fármacos no son de elección en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. Otros efectos secundarios son cefalea, fatiga y diarrea.

Indicaciones clínicas

Todos los fármacos antidiabéticos están indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II, en combinación con dieta, secretagogos, o ambos. Este tipo de medicamentos está aprobado para pacientes con diabetes tipo II bajo tratamiento con insulina y en quienes su glucosa tiene control inadecuado.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Relacione la descripción en la columna izquierda con el término adecuado de la columna derecha.

___ **1.** Adormecimiento de las manos o los pies.

___ **2.** Un nivel mayor al normal en la glucosa sanguínea.

___ **3.** Una presentación en la que hay partículas sólidas de un fármaco que no se disuelve en el líquido.

___ **4.** Sed excesiva.

___ **5.** Grasa.

___ **6.** Producción excesiva de orina

___ **7.** Ingesta excesiva de alimentos.

___ **8.** La presencia de glucosa en orina.

a. tejido adiposo
b. glucosuria
c. hiperglucemia
d. neuropatía
e. polidipsia
f. polifagia
g. poliuria
h. suspensión

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Cuál es la deficiencia principal en la diabetes? _____

2. ¿Cuál es la diferencia entre la diabetes tipo I y la tipo II? _____

3. ¿Cuáles son los síntomas comunes de la diabetes? _____

4. ¿Cómo controla la insulina los síntomas de la diabetes? _____

5. ¿Qué papel desempeña el glucagon en la diabetes? _____

6. ¿Cómo difieren las presentaciones comerciales de insulina? _____

7. ¿Por qué algunas insulinas tienen una acción más corta que otras? _____

8. ¿Por qué las insulinas ocasionalmente producen reacciones alérgicas? _____

9. ¿En qué difieren los hipoglucemiantes orales de las insulinas comerciales? _____

10. ¿Cuándo deben utilizarse los hipoglucemiantes orales? _____

11. ¿Qué factores potencian las acciones hipoglucemiantes de la insulina y los hipoglucemiantes orales?

12. ¿Qué factores antagonizan las acciones de la insulina y los hipoglucemiantes orales? _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Suponga que trabaja en un hospital preparando medicamentos para inyecciones. Identifique el error en el uso de la insulina para cada una de las siguientes situaciones.

a. Su compañero de trabajo de la guardia previa retiró un frasco de insulina del congelador y lo dejó en la mesa para que estuviera lista cuando empezara su turno. _____

b. Uno de los frascos de insulina lenta en el refrigerador de medicamentos tiene aspecto nebuloso. Usted piensa que está defectuoso y lo tira. _____

c. Su primera orden del día pide una mezcla de insulina *semilenta* y suspensión de insulina isofano y zinc. Su siguiente orden es de insulina zinc cristalina para inyección intravenosa. _____

2. Suponga que trabaja en una clínica endocrinológica donde revisa las posibles interacciones farmacológicas en los pacientes. ¿Qué problema(s) potencial(es) encuentra en cada uno de los siguientes casos? ¿Debe aumentarse o disminuirse la dosis de insulina?

a. La paciente A toma anticonceptivos orales y tiene sobrepeso. _____

b. El paciente B toma *acromicina* para una infección por estreptococo. _____

c. El paciente C toma *Diamox* para el glaucoma. _____

d. El paciente D toma *Lopressor* para la hipertensión. _____

3. La insuficiencia renal no es poco común en los pacientes diabéticos conforme la enfermedad progresa. Julia ha tomado gliburida durante 10 años. Su diabetes ha estado bastante bien controlada con dieta y con el medicamento. Recientemente se le diagnosticó falla renal moderada secundaria a la diabetes. ¿Esperaría que se requirieran cambios en su medicación?, ¿por qué? _____

4. Aldo, un paciente diabético, ha tomado acarbosa, 75 mg tres veces al día, con los alimentos. Su diabetes ha estado bien controlada. Hace poco se le diagnosticó insuficiencia hepática. ¿Esperaría que requiera cambios en su medicación? ¿Por qué? _____

_____

_____

5. A los pacientes que toman metformina se les debe avisar que deben evitar la ingesta excesiva de alcohol, ¿por qué? _____

_____

_____



Conexión en Internet

Healthfinder es un sitio web mantenido por el gobierno de Estados Unidos que provee a los consumidores y al personal médico información precisa sobre una gran variedad de enfermedades. A través de este sitio puede encontrar publicaciones, grupos de ayuda, agencias del gobierno y otras organizaciones que dan información confiable al público. Entre al sitio seleccionando http:// www.healthfinder.gov. En la página principal encontrará un menú fácil de entender con los temas. En el cuadro de búsqueda escriba *Diccionario de diabetes*. Este sitio se mantiene por el NIDDK. El *Diccionario de diabetes* permite seleccionar cualquier letra y le proporciona síntomas, definiciones y condiciones relevantes para la diabetes. Posteriormente, escriba *Pruebas de riesgo para diabetes* (*Diabetes Risk Test*). Este programa le pide información sobre usted, misma que se computariza en un valor que le indica su riesgo de desarrollar diabetes. Otras páginas web sobre la educación para diabetes son: www.niddk.nih.gov (Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales) y www.diabetes.org (Asociación Americana de Diabetes). Estos sitios proporcionan una revisión de la anatomía, fisiología y farmacología a un nivel fácil de entender y contacta un gran número de información adicional. El Centro para Diabetes y Enfermedades Endocrinológicas del Páncreas presenta información médica bien ilustrada, dirigida a la educación de los pacientes y su familia, sobre la diabetes y las hormonas pancreáticas en www.endocrineweb.com. Este sitio agrega páginas cada semana e incluye gran cantidad de información sobre enfermedades endocrinológicas, problemas hormonales y opciones terapéuticas.

Por último, www.findarticles.com es un sitio que permite introducir un tema, palabra o frase, como *diabetes tipo* 2 o *Sensibilizadores a la Insulina,* y obtener artículos relevantes de todo el mundo médico y fuentes de información nuevas para revisión en línea.

Lecturas adicionales

Florence, J.A. 1999. Treatment of type 2 diabetes mellitus. *American Family Physician* 59(10):835. (acceso en línea en www.aafp.org).

Henry, R. R. 1996. Glucosa and insulin resistance in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine,* 124(part 2):97.

Schumann, D. 1990. Postoperative hyperglycemia: Clinical benefits of insulin therapy. *Heart Lung* 18:165.

capítulo

40

Hormonas de la hipófisis posterior y otros fármacos que afectan al músculo uterino

http://booksmedicos.org

Enfoque del capítulo

En este capítulo se describen dos sustancias de origen natural que se excretan en el cerebro. Se explica cómo estas sustancias, la hormona antidiurética (ADH) y la oxitocina, influyen directamente en la función de los túbulos renales y del útero.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar este capítulo será ser capaz de:

- describir cómo difieren las acciones de la oxitocina y de la hormona antidiurética
- explicar el uso clínico de la oxitocina
- describir la extensión natural de la oxitocina y sus efectos adversos

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

diabetes insípida: condición crónica causada por secreción inadecuada de la hormona antidiurética, en la cual los individuos manifiestan sed excesiva y producen grandes cantidades de orina incolora.

endógeno: que se origina dentro del cuerpo.

exógeno: que se origina fuera del cuerpo o que se administra externamente al cuerpo.

hormona antidiurética (ADH): sustancia polipeptídica que se libera en el cerebro y regula el equilibrio hídrico del cuerpo.

oxitocina: sustancia polipeptídica que se libera en el cerebro y tiene funciones específicas durante y después del embarazo, y se relaciona específicamente con el útero y las glándulas mamarias.

polipéptido: sustancia compuesta por un número indefinido de aminoácidos.

posparto: después del nacimiento del niño.

presor: que tiende a aumentar la presión sanguínea.



tetania: condición que provoca contracciones musculares tónicas intermitentes.

vasopresina: otro nombre para la hormona antidiurética, pues en dosis altas la hormona aumenta la presión sanguínea.

INTRODUCCIÓN

La glándula hipófisis se localiza en la base del hipotálamo y tiene dos lóbulos principales: el anterior (adenohipófisis) y el posterior (neurohipófisis). El lóbulo posterior almacena y libera dos hormonas: la hormona antidiurética (ADH) y la oxitocina.

La **hormona antidiurética (ADH)** es un **polipéptido** que regula el equilibrio hídrico del cuerpo. Cuando se libera ADH, ésta viaja en la sangre hacia los riñones, donde aumenta la resorción de agua. Esto permite la conservación de fluidos en el cuerpo. Los individuos que carecen de ADH presentan una condición conocida como **diabetes insípida**, que se caracteriza por pérdida de grandes volúmenes de agua en el cuerpo a través de la orina. Para aclarar los nombres, el compuesto **endógeno** por lo general se llama hormona antidiurética o ADH. El fármaco administrado **exógenamente** por lo general se llama **vasopresina**, aunque los dos nombres se refieren a la misma sustancia. Los usos principales clínicos de la vasopresina y las sustancias relacionadas son para el tratamiento de la diabetes insípida. En dosis altas, la vasopresina produce efectos **presores** en los vasos sanguíneos (vaso), de ahí su nombre.

El polipéptido **oxitocina** funciona principalmente durante y después del embarazo. Provoca contracción uterina, y por lo tanto se piensa que desempeña un papel durante el parto. Las presentaciones comerciales de oxitocina y de sustancias relacionadas se utilizan para inducir el trabajo de parto, para controlar el sangrado posparto y para incitar los abortos terapéuticos. Los fármacos que producen contracción uterina se conocen como oxitócicos.

Durante la lactancia, la oxitocina también desempeña un papel importante. La succión estimula la liberación de oxitocina, la cual, una vez liberada, viaja en el torrente sanguíneo hacia las células mioepiteliales de las glándulas mamarias donde produce eyección de la leche.

DIABETES INSÍPIDA

La diabetes insípida se debe a deficiencia de ADH. Los individuos con diabetes insípida excretan grandes cantidades de orina diluida, y son incapaces de mantener un equilibrio hídrico.

El tratamiento requiere terapia de reemplazo con vasopresina de origen animal o sintética.

Polvos de la hipófisis posterior

Esta preparación se obtiene de la parte posterior de las glándulas hipofisiarias de animales (bovinos y porcinos) y contiene ADH y oxitocina. Los polvos se deben inhalar varias veces al día en dosis que varían entre 5 y 20 mg. La desventaja principal de esta presentación es que causa irritación nasal y alergias.

Inyección de vasopresina

La vasopresina (8-arginina vasopresina) se obtiene de fuentes animales y contiene ADH y oxitocina con una proporción 20:1. La vasopresina sintética contiene secuencias vitales de aminoácidos que asemejan la actividad endógena de la hormona. Se inyecta por vía SC o IM en el tratamiento temprano de la diabetes insípida para estabilizar el equilibrio hídrico del paciente. La duración de la acción de la inyección de 5 a 10 unidades es de aproximadamente dos a ocho horas. Se metaboliza y se excreta por el hígado y los riñones, respectivamente.

Lipresina

La lipresina (8-lisina vasopresina) es un compuesto sintético que se administra con aerosol nasal. Produce acción efectiva tipo ADH con poca o ninguna respuesta vasopresora. El fármaco se administra en

uno o dos disparos en una o ambas narinas. La dosis apropiada para el paciente se logra después de varios intentos. Si el paciente requiere más fármaco, la estrategia de dosificación es aumentar la frecuencia de administración y no el número de disparos. Si se administran más de dos disparos en cada narina, existirá exceso del fármaco, el cual se traga y pasa al tracto GI y se inactiva. Al aumentar la frecuencia de las dosis se logra más exposición del paciente al medicamento. La duración de la acción es de unas tres a ocho horas. La lipresina es más efectiva en casos moderados de diabetes insípida.

Acetato de desmopresina

La desmopresina (1-deamino-8-*D*-arginina-vasopresina) también se relaciona químicamente con la vasopresina. Se administra por vía intranasal, por lo general en dos dosis, lo que permite una distribución similar a la respuesta diurna normal. Tiene duración de acción de 10 a 20 horas, mucho más larga que la vasopresina natural. La desmopresina está aprobada para uso en condiciones diferentes a la diabetes insípida. Si se administra antes de la hora de dormir se ha encontrado efectiva en el tratamiento de la enuresis nocturna. También se usa para prevenir o aliviar la distensión abdominal asociada a procedimientos quirúrgicos.

Efectos adversos

El efecto secundario más frecuente de la vasopresina y de las sustancias relacionadas consiste en náuseas, cólicos GI y diarrea. También se ha informado de temblor, vértigo y diaforesis, generalmente transitorios y casi siempre no graves. Se debe notificar al médico si el paciente presenta dificultad respiratoria, congestión o irritación nasal. Con dosis mayores, el efecto vasopresor produce vasoconstricción cutánea (palidez) y aumento de la presión sanguínea. Se debe tener precaución con los individuos que tienen enfermedad arterial coronaria. Las preparaciones naturales (de origen animal) pueden producir reacciones de hipersensibilidad y alérgicas. Como estas hormonas afectan el equilibrio hídrico, en algunos pacientes pueden ocurrir convulsiones. En un paciente con epilepsia se debe considerar si su uso es necesario.

Fármacos que afectan el músculo uterino

Oxitócicos

Los oxitócicos son fármacos que provocan contracción uterina y facilitan el parto. Por lo general, las diversas preparaciones se clasifican de acuerdo con su uso clínico.

Inducción de parto

Los oxitócicos se utilizan para inducir el parto si éste no se presenta espontáneamente. El principal problema con su uso es la provocación de contracciones uterinas violentas, que deben evitarse porque ocasionan una expulsión forzada del feto a través del conducto de parto aún no dilatado. La oxitocina natural ya no se encuentra disponible; ha sido reemplazada por oxitocina sintética. La inyección de oxitocina se administra mediante infusión IV, que se ajusta cuidadosamente para que el parto siga su secuencia normal. Los principales efectos adversos de la oxitocina se deben a administración excesiva, y pueden producir **tetania** uterina o rotura, y por lo tanto sufrimiento, daño o muerte fetal.

Sangrado posparto

Los oxitócicos se utilizan después del alumbramiento de la placenta (**posparto**) para provocar contracciones uterinas firmes. De esta manera, los oxitócicos disminuyen el sangrado uterino y reducen la posibilidad de hemorragia grave. La solución de oxitocina puede usarse como se utilizan los alcaloides ergotamínicos: ergonovina y metilergonovina. El inicio de acción de estos fármacos es rápido y pueden administrarse por vía oral o parenteral. Por vía IM, la duración de la acción es de aproximadamente seis horas.

Los efectos adversos comunes son náuseas y vómito. Los ergotamínicos también causan constricción de los vasos sanguíneos, lo que puede producir grados variables de hipertensión. Esta respuesta vascular, combinada con la contracción del músculo uterino, disminuye el potencial de hemorragia posparto y previene la atonía muscular. Si se administra en forma excesiva, su efecto presor puede ser intenso y llegar a restringir el flujo sanguíneo hacia las extremidades (dedos de las manos y los pies). Este efecto puede provocar anoxia tisular y gangrena. Los alcaloides ergotamínicos nunca deben usarse para inducir el parto o abortos.

Abortos terapéuticos

La contracción vigorosa del útero en cualquier momento durante el embarazo puede dislocar los tejidos, provocando un aborto. Cuando se requiere un aborto terapéutico se puede administrar oxitocina durante el primer trimestre y hasta la semana 19 de gestación. Sin embargo, se necesitan dosis relativamente altas, y en algunos casos el fármaco debe administrarse repetidamente hasta que se completa el aborto.

El fármaco de elección para la inducción del aborto durante el segundo trimestre es la prostaglandina. La trometamina carboprost es un derivado del dinoprost,

una prostaglandina $F_{2\alpha}$ que se administra en inyección IM profunda. La dinoprostona, otra prostaglandina, se administra como supositorio vaginal.

Los efectos adversos de los oxitócicos por lo general son limitados con los supositorios vaginales o la aplicación de gel. Son comunes náuseas, vómito y diarrea. Otros efectos adversos son la fiebre, el enrojecimiento, la cefalea y el mareo. Se ha informado contracción del músculo liso bronquial, por lo que los fármacos están contraindicados en pacientes con asma.

Tocolíticos

Rotura prematura de membranas

Muchas mujeres presentan contracciones uterinas prematuras en etapas tempranas de la gestación, que ponen en riesgo el término del embarazo. Las contracciones intensas pueden provocar rotura prematura de membranas (PROM) y en consecuencia parto prematuro. No existe un factor específico responsable de la PROM y por lo tanto tampoco algún medicamento preventivo. Si las contracciones son persistentes y fuertes, por lo general se confina a la madre a la cama. El parto antes de las 30 semanas de gestación se asocia a falta de desarrollo de los órganos y sistemas fetales, en especial de la función respiratoria y neurológica. Hoy en día, los productos para prematuros comúnmente disponen de unidades de cuidado intensivo neonatal de "alta tecnología" donde se da apoyo ventilatorio y cardiovascular en forma continua. Aunque en la actualidad se cuenta con agentes tensoactivos (surfactantes) que pueden minimizar o eliminar el tiempo que el producto usa el ventilador, no existe un sustituto para el efecto benéfico de lograr que el feto llegue a término dentro del útero.

Administración de ritodrina

La ritodrina es un agonista de los receptores beta selectivos para los receptores beta localizados en el músculo uterino. La estimulación de estos receptores enciende un proceso bioquímico que afecta al calcio celular e induce la relajación del músculo liso. Se debe continuar una infusión IV controlada hasta que las contracciones se vuelvan menos riesgosas o cesen. Otros agonistas de los receptores beta (terbutalina IV u oral) no están aprobados por la FDA; sólo está aprobada la ritodrina para el manejo del trabajo de parto pretérmino en Estados Unidos.

La ritodrina no cruza la placenta y se cataloga como categoría B de la FDA para uso durante el embarazo, lo que significa que no se ha establecido absolutamente la seguridad de su uso mediante ensayos clínicos controlados. No obstante, se han expuesto mujeres embarazadas al fármaco, después de las 20 semanas de gestación y se ha estudiado a sus niños hasta los dos años de edad sin encontrar alguna enfermedad o alteración del crecimiento o maduración (véase cuadro 40:1).



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Como este grupo de fármacos tiene uso especialmente restringido, los pacientes no tienen la oportunidad de hacer mal uso de ellos. Sin embargo, se deben proporcionar instrucciones claras para la administración de aerosoles nasales si se quiere obtener el efecto terapéutico óptimo.

Administración del fármaco

La dosificación intranasal uniforme se logra cuando el frasco y la cabeza del paciente se sujetan en forma vertical. El acetato de desmopresina se encuentra en frascos de 2.5 o 5 ml con 25 o 50 dosis, respectivamente. Los residuos nunca deben mezclarse con otro frasco. Cuando se ha usado la dosis total, se debe desechar el residuo para evitar que se administre una dosis incompleta.

Notificación al médico

Los pacientes que toman carbamacepina o clorpropamida pueden presentar respuesta exagerada a la ADH.

Los pacientes con epilepsia, migraña, asma o insuficiencia cardiaca pueden tener exacerbación de su padecimiento por aumento del agua extracelular con la vasopresina. Los pacientes que presentan dificultad respiratoria, congestión nasal, irritación o cefalea grave deben notificar a su médico inmediatamente para que los evalúe.

Los pacientes que presentan palidez o dolor abdominal con la vasopresina pueden mejorar si toman uno o dos vasos de agua con la dosis.

CUADRO 40:1

Indicaciones y dosis para las hormonas de la hipófisis posterior y para los fármacos que modifican las contracciones uterinas

FÁRMACO	INDICACIÓN	DOSIS
Inhibición de la micción		
Vasopresina	Diabetes insípida Distensión abdominal posoperatoria	5 a 10 unidades IM o SC cada 3 o 4 h; 1 a 2 disparos intranasales en una o ambas narinas
Lipresina	Diabetes insípida	1 a 2 disparos en una o ambas narinas
Desmopresina	Diabetes insípida	0.1 a 0.4 ml al día intranasales o 0.1 a 1.2 mg PO, bid, tid
Desmopresina (*DDAVP*)	Enuresis	10 a 20 μg intranasales antes de dormir
Contracción uterina		
Trometamina carboprost	Abortivo	250 a 500 μg por inyección IM profunda
Dinoprostona	Abortivo	Un supositorio vaginal hasta por dos días
	Maduración cervical antes del trabajo de parto	Inserción vaginal de 10 mg o aplicación de gel en el cuello uterino
Oxitocina	Inducción médica del trabajo de parto	1 a 2 mU/min (0.001 a 0.002 U/min) en goteo IV en intervalos de 15 a 30 minutos
	Contracción posparto	Dilución de 10 a 40 unidades en 1 000 ml de diluyente
	Bajada de la leche	Un disparo en una o ambas narinas 2 a 3 min antes de amamantar o extraerse la leche
Ergonovina	Hemorragia posparto	0.2 mg/ml IM o IV
Metilergonovina	Hemorragia posparto	0.2 mg/ml IM o 0.2 mg PO, tid o qid
Relajación uterina		
Ritodrina	Contracciones prematuras	0.05 mg/min IV
Terbutalina	Contracciones prematuras	10 a 80 mg/min IV; 2.5 mg PO cada 4 a 6 h hasta lograr el término

Efectos adversos

Por su actividad mediada por los receptores beta, se puede presentar taquicardia fetal, aumento de la presión sanguínea arterial de la madre, e incremento de la glucosa y los ácidos grasos. Por lo general, esto depende de la dosis y se quita con la suspensión del medicamento. En adición a lo anterior pueden presentarse otros efectos adversos son náuseas, vómito, cefalea, ansiedad, inquietud y arritmias. La ritodrina está contraindicada para uso en mujeres con condiciones previas que puedan exacerbarse por la estimulación de los receptores beta.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Explique la diferencia entre endógeno y exógeno. _____
2. ¿Que es ADH? _____
3. Defina *posparto*. _____
4. ¿Qué es oxitocina? _____
5. ¿Qué es vasopresina? _____

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Cuáles hormonas son liberadas de la hipófisis posterior? _____
2. Describa las funciones principales de la ADH y la oxitocina. _____
3. ¿Qué condición se asocia a la falta de ADH? _____
4. Mencione algunas de las preparaciones que se utilizan para tratar la diabetes insípida. _____
5. Mencione los efectos adversos de los fármacos utilizados para tratar la diabetes insípida. _____
6. ¿Cuáles son los fármacos de elección para inducir el trabajo de parto? _____
7. ¿Cuáles son los fármacos de elección después del parto para prevenir un sangrado uterino excesivo?
8. ¿Cuál es un ejemplo de un fármaco administrado para inducir un aborto terapéutico? _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Recientemente, el médico con el que trabaja le diagnosticó al Sr. Jiménez diabetes insípida.
   - **a.** Describa los signos y síntomas que el Sr. Jiménez presentó. _____
   - **b.** ¿Qué fármaco se le debe prescribir? _____

c. Utilice el PDR (*Physicians' Desk Reference*) para aconsejar al Sr. Jiménez acerca de las precauciones y efectos adversos al tomar este fármaco. _____

_____

_____

2. La Sra. Pérez ha estado en trabajo de parto durante 12 horas. Sus contracciones son frecuentes y regulares pero no tienen la fuerza suficiente para que progrese el proceso de parto y la paciente se encuentra extremadamente fatigada. Su doctor recomienda oxitocina.

a. ¿Cómo debe administrarse la oxitocina? _____

_____

b. ¿Qué fármacos debe buscar en el expediente de la Sra. Pérez para saber si habrá interacciones farmacológicas con la oxitocina? _____

_____

c. ¿Qué signos y síntomas buscaría en esta paciente si la vigila para detectar efectos adversos? _____

_____

d. ¿Qué signos de reacciones adversas buscaría en el recién nacido? _____

_____

3. Lila llama con una pregunta. Hace varias semanas su médico le prescribió aerosol nasal de liseprina. Las instrucciones en la etiqueta dicen: "Utilice uno a dos disparos en cada narina, tres veces al día". Su médico le indicó que podría aumentar la dosis cada semana si así lo requería, dependiendo de los síntomas. Comenzó usando sólo un disparo en cada narina, después de una semana aumentó a dos disparo en cada narina en la mañana y en las noches y sólo un disparo en las tardes. Después de una semana aumentó a dos disparos en cada narina en las mañanas, las tardes y las noches. Ya ha pasado otra semana y necesita aumentar la dosis otra vez, pero no recuerda cómo le dijo el médico que lo hiciera. Quiere saber el modo adecuado de hacerlo. ¿Debe aumentar en uno o dos disparos cada dosis? ¿Cuál es la cantidad máxima de disparos que debe usar cada vez? _____

_____

_____

4. La diabetes insípida debe tratarse con DDAVP. Este medicamento también está aprobado para otras indicaciones. ¿Cuáles son? _____

_____

_____

5. Una paciente llama. Piensa que puede estar presentando alergia a algún medicamento. Se le prescribió metilergonovina después de que tuvo un aborto. Luego de varias dosis, sus dedos de manos y pies presentan hormigueo como si se fueran a dormir y se sienten fríos. Presenta mínimo sangrado y quiere saber si debe suspender el medicamento y comenzar a tomar *Benadryl*, pues lo tiene en casa porque tuvo una reacción alérgica el año pasado. _____

_____

_____



Conexión en Internet

Healthfinder es un sitio web mantenido por el gobierno de Estados Unidos para dar a los consumidores y personal médico información precisa sobre enfermedades como la diabetes insípida. Vaya a www.healthfinder.gov e ingrese a *Diabetes Insipidus*. El Healthfinder presenta el vínculo que describe los tipos de diabetes insípida, incluyendo la central, nefrogénica, dipsogénica y gestacional. También marca la diferencia entre la diabetes insípida y la diabetes mellitus. Este vínculo es apoyado por los Institutos Nacionales de Salud.

El Centro Médico Hershey también apoya un foro de salud y enfermedad en www.hmc.psu.edu/healthinfo/no/ nephrogenicdiabetes.htm.

La Fundación para la Diabetes Nefrógena formada para apoyar la educación, investigación y tratamiento para la diabetes insípida nefrógena se encuentra disponible en www.ndif.org.

En www.medlineplus.gov puede encontrar información de fármacos específicos. Por ejemplo, introduzca *Ritodrine* o *Vasopressin* para acceder a información, desde enciclopedias médicas a publicaciones en inducción del trabajo de parto o enuresis. Una carpeta separada titulada *News* presenta los artículos de noticias mundiales relevantes para el tema.

Lecturas adicionales

Levy, D.B. 1990. A last resort for postpartum hemorrhage. *Emergency* 22:16.

Long, P. 1991. Bleeding on the third stage of labor. *NAACOGS: Clinical Issues Perinatology Women´s Health Nursing* 2:385.

parte

9

FARMACOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Capítulo 41

Agentes antibacterianos

Morfología de las bacterias
Quimioterapia
Penicilinas
Cefalosporinas
Aminoglucósidos
Tetraciclinas
Sulfonamidas
Antibióticos macrólidos
Antimicrobianos fluoroquinolonas
Fármacos antimicrobianos diversos
Fármacos utilizados para tratar la tuberculosis
Quimioprofilaxis

Capítulo 42

Fármacos antimicóticos y antivirales (SIDA)

Fármacos antimicóticos
Enfermedades virales y fármacos antivirales
Fármacos antivirales
Interacciones farmacológicas

Capítulo 43

Fármacos antiprotozoarios y antihelmínticos

Infecciones por protozoarios
Paludismo
Disentería
Otras infecciones por protozoarios
Fármacos antihelmínticos

Capítulo 44

Antisépticos y desinfectantes

Mecanismo de acción

capítulo

41

Agentes antibacterianos

Enfoque del capítulo

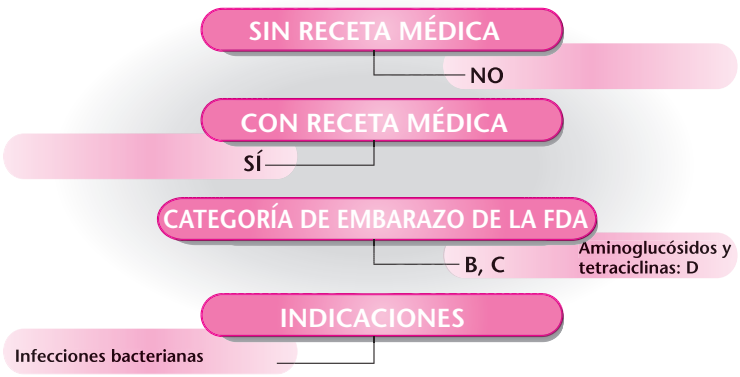
En este capítulo se describe la farmacología de los medicamentos utilizados para tratar las infecciones bacterianas. Se explica la clasificación básica y la identificación de procedimientos concernientes a las bacterias. También se comentan las principales clases de fármacos antibióticos, mecanismos de acción antibacteriana, indicaciones clínicas y los principales efectos farmacológicos y adversos producidos por estos fármacos.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar este capítulo, será capaz de:

- explicar el uso de la tinción de Gram en la identificación de bacterias
- explicar el mecanismo de acción antibacteriana de cada una de las principales clases de fármacos: penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, tetraciclinas, sulfonamidas, macrólidos, fluoroquinolonas y los medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis
- enunciar un fármaco de cada clase principal y dos efectos adversos característicos de cada clase de fármaco

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

amplio espectro: fármaco que es efectivo contra una gran variedad de bacterias patógenas, tanto grampositivas como gramnegativas.

antibiótico: fármaco antibacteriano que se obtiene de otros microorganismos.

antimicrobiano: fármacos antibacterianos que se obtienen de la síntesis química y no de otros microorganismos.

bacteria: microorganismos unicelulares, algunos de los cuales causan enfermedad.

bactericida: antibiótico que mata a las bacterias.

bacteriostático: antibiótico que no mata pero que inhibe el crecimiento de las bacterias.

beta-lactamasas: enzimas bacterianas que inactivan a la penicilina y las cefalosporinas.

cefalosporinasas: enzimas bacterianas que inactivan a los antibióticos cefalosporinas.



espectro antibacteriano: bacterias que son susceptibles a las acciones antibacterianas de un fármaco particular.

gramnegativo: bacteria que retiene sólo la tinción roja en una tinción de Gram.

grampositivo: bacteria que retiene sólo la tinción azul en una tinción de Gram.

patógenos: tipo de bacteria que causa enfermedad.

penicilinasa: enzimas bacterianas que inactivan a los antibióticos penicilina.

quimioprofilaxis: uso de antibióticos para prevenir la infección, por lo general antes de un procedimiento quirúrgico o en pacientes en riesgo de infección.

quimioterapia: uso de fármacos para matar o inhibir el crecimiento de organismos infecciosos o células cancerígenas.

resistencia bacteriana: habilidad de algunas bacterias para resistir las acciones de los antibióticos.

susceptibilidad antibiótica: identificación de los antibióticos, por cultivo bacteriano y exámenes de sensibilidad, que serán efectivos contra bacterias específicas.

tinción de Gram: método de tinción e identificación de bacterias utilizando tinciones de cristal violeta (azul) y safranina (rojo).

INTRODUCCIÓN

La microbiología es el estudio de los organismos microscópicos de origen tanto animal (bacterias y protozoarios) como vegetal (hongos y moho). Las **bacterias** son microorganismos unicelulares que se encuentran virtualmente en cualquier lado. Las bacterias que causan enfermedad se llaman **patógenas** y las que no lo son se llaman no patógenas.

No existen bacterias en el ambiente interno del cuerpo. Sin embargo, hay muchos tipos diferentes de bacterias, incluyendo las patógenas, en las áreas externas expuestas, como la boca, el tracto gastrointestinal (GI), la nariz, las vías respiratorias superiores y la piel. Por lo tanto, siempre existe el potencial para invasión bacteriana. Sin embargo, aunque las bacterias entren al cuerpo, los mecanismos de defensa normales (piel, leucocitos, sistema inmune) funcionan para proteger y prevenir el desarrollo de infección. Cuando la piel u otros tejidos del cuerpo se ven afectados, las bacterias penetran a los tejidos internos del cuerpo y establecen áreas de infección. Las bacterias producen toxinas que causan inflamación, daño tisular, fiebre y otros síntomas asociados a la infección.

MORFOLOGÍA DE LAS BACTERIAS

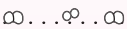
Existen miles de tipos de bacterias. Generalmente se clasifican por su forma y conformación. Las formas básicas de las bacterias son esférica (cocos), en forma de bastón (bacilos) y en bastones curvos (espiroquetas). Algunas de las conformaciones bacterianas son en pares (diplo), cadenas (estrepto) o grupos (estafilo). El cuadro 41:1 ilustra algunas de las conformaciones bacterianas más comunes.

Es necesario teñir las bacterias para poder visualizarlas e identificarlas. Una de las tinciones bacteriológicas más importantes es la **tinción de Gram**, la cual contiene dos variantes: cristal violeta (azul) y safranina (rojo). Las bacterias que sólo retienen la tinción azul se clasifican como **grampositivas**, en tanto que las que sólo retienen la tinción roja son **gramnegativas**. Es importante distinguir los microorganismos grampositivos de los gramnegativos. La respuesta al tratamiento antibiótico varía con el tipo de bacteria implicada. Las tinciones de Gram ayudan en el diagnóstico adecuado y el tratamiento conveniente para las infecciones bacterianas.

El procedimiento normal para la identificación bacteriana implica la toma de algún material del área infectada (frotis faríngeo, esputo u orina) y crecimiento de la bacteria en un medio de cultivo. Después de 24 a 48 horas las bacterias se tiñen. La identificación se basa en morfología y procedimientos bioquímicos. Se encuentran disponibles nuevas técnicas bioquímicas diagnósticas para la identificación inmediata de algunos microorganismos.

Además de la identificación, es muy importante determinar qué fármacos quimioterapéuticos serán más efectivos contra la bacteria específica que está causando la infección. La identificación de los antibióticos que son efectivos contra una bacteria

CUADRO 41:1 Morfología bacteriana y algunas de las conformaciones bacterianas más comunes

FORMA BACTERIANA	CONFORMACIÓN BACTERIANA	CLASIFICACIÓN
Cocos		
Pares		*Diplococos*
Cadenas		*Estreptococos*
Grupos		*Estafilococos*
Bacilos		
Rectos		*Bacilos*
Curvos cortos		*Vibrios*
Espiroquetas		
Torcidas		*Espiroquetas*
Torcidas		*Borrelia*
Torcidas		*Treponema*

específica se conoce como **susceptibilidad antibiótica**. Dos de los métodos para determinar la susceptibilidad antibiótica son la prueba de disco y la dilución seriada. En cada caso, las bacterias se cultivan en un medio que contiene varios fármacos antibacterianos. El fármaco con la mayor sensibilidad producirá la mayor inhibición del crecimiento bacteriano. Este método de tamizaje indica qué medicamento produce los mejores resultados clínicos para erradicar la infección. La identificación bacteriana y la determinación de la susceptibilidad antibiótica se conocen comúnmente como prueba de cultivo y sensibilidad.

QUIMIOTERAPIA

Quimioterapia se refiere al uso de fármacos para matar o inhibir el crecimiento de los organismos infecciosos o células cancerosas. La quimioterapia está indicada cuando los mecanismos de defensa del cuerpo son inadecuados para controlar la infección.

Los agentes antibacterianos se dividen en dos grandes grupos: bactericidas y bacteriostáticos. Los fármacos **bactericidas** son letales; esto es, matan a la bacteria. Los fármacos **bacteriostáticos** inhiben la reproducción (crecimiento de la bacteria). Con su uso, la eliminación de las bacterias patógenas depende de la fagocitosis por los leucocitos y macrófagos del huésped y otras acciones del sistema inmune.

Fuentes de fármacos antibacterianos

Los fármacos antibacterianos se obtienen de dos grandes fuentes: de los mismos microorganismos, y por síntesis química. Las bacterias y otros microorganismos producen de manera natural sustancias que inhiben el crecimiento de otras bacterias. En la naturaleza, estas sustancias ayudan a proteger sitios específicos de las bacterias de otras sustancias químicas dañinas liberadas a su vez por otras bacterias. Estas sustancias químicas que se obtienen de microorganismos y se utilizan en la quimioterapia se conocen como **antibióticos**. Por ejemplo, el moho *Penicillium notatum* produce una sustancia que inhibe el crecimiento de muchas bacterias patógenas grampositivas. Esta sustancia, conocida como penicilina, es el compuesto pariente de muchos de los fármacos antibióticos más utilizados. Algunos fármacos antibacterianos, como las sulfonamidas, se producen por síntesis química. Los fármacos antibacterianos que se obtienen por síntesis química y no por otros microorganismos por lo general se conocen como fármacos **antimicrobianos**.

Espectro antibacteriano

Algunos pocos, si es que alguno, de los fármacos antibacterianos inhiben el crecimiento de todas las bacterias patógenas. Cada fármaco antibacteriano es efectivo en general para sólo un número limitado

de bacterias patógenas. Estas bacterias susceptibles conforman el **espectro antibacteriano** para un fármaco particular. Algunos fármacos son efectivos contra un número limitado de bacterias, por ejemplo, sólo para determinadas bacterias grampositivas o sólo para algunas gramnegativas. Estos fármacos se caracterizan por tener un espectro antibacteriano limitado. Otros son efectivos contra un amplio espectro de bacterias grampositivas y negativas. Estos últimos se conocen como de **amplio espectro** o antibióticos de espectro ampliado.

Resistencia a fármacos

Durante la quimioterapia, un antibiótico puede perder en ocasiones su efectividad. Esto por lo general ocurre cuando la bacteria pasa por una alteración estructural o metabólica, o por una mutación que le permite sobrevivir a los efectos del antibiótico. La habilidad de la bacteria para resistir las acciones de los antibióticos se conoce como **resistencia bacteriana**. Una causa de resistencia bacteriana implica la habilidad de la bacteria para alterar la pared celular externa, con lo que los antibióticos no pueden penetrar más a la bacteria. Además, algunas bacterias producen enzimas que inactivan a los antibióticos (véase más adelante). Cuando la resistencia ocurre, las bacterias son capaces de sobrevivir y reproducirse en presencia del fármaco. Un hallazgo común es que unas cuantas bacterias resistentes ya se encuentran presentes en la infección. A medida que las bacterias no resistentes son eliminadas por el antibiótico, las bacterias resistentes se comienzan a multiplicar rápidamente y son las responsables de la infección. Cuando ocurre resistencia a un fármaco, se debe sustituir por otro al cual la bacteria sea sensible.

Enzimas beta-lactamasa bacterianas

Algunas bacterias tienen habilidad para producir enzimas que inactivan a los antibióticos del tipo penicilina y cefalosporina. Estas enzimas por lo general se conocen como **beta-lactamasas** (β-lactamasas). Las beta-lactamasas que inactivan a las penicilinas se conocen como **penicilinasas**. Las beta-lactamasas que inactivan a las cefalosporinas se conocen como **cefalosporinasas**. También se producen otros tipos de enzimas bacterianas que pueden inactivar a otros antibióticos.

Penicilinas

La penicilina es un antibiótico que se obtiene de varias especies del moho *Penicillinum*. La alteración de la estructura básica y la incorporación de varias sales ha resultado en diversas preparaciones de penicilina. Las diferencias principales entre las distintas preparaciones implican contrastes en la estabilidad ácida (en el estómago), resistencia a la destrucción enzimática por la penicilinasa y el espectro antibacteriano. Las distintas preparaciones de penicilina se enlistan en el cuadro 41:2.

Mecanismo de acción

Las penicilinas son bactericidas para bacterias susceptibles que se encuentran en el proceso de reproducción. La penicilina interfiere con la síntesis de la pared celular bacteriana. Con una pared celular defectuosa, la bacteria no puede mantener la concentración osmótica necesaria con los fluidos corporales que la rodean. En consecuencia, entra agua en las células bacterianas, se hinchan y se rompen (lisis).

Espectro antibacteriano

Las penicilinas se dividen en muchos grupos diferentes de acuerdo con su espectro de actividad. El sistema de clasificación actual las divide en cuatro generaciones.

Penicilinas de primera generación

Este grupo incluye a la penicilina G y a la penicilina V, las cuales tienen un espectro antibacteriano estrecho. Estos fármacos son efectivos contra microorganismos grampositivos comunes (estreptococos y neumococos) que con frecuencia son responsables de causar infecciones de oído y garganta, y microorganismos que provocan enfermedades venéreas comunes como la gonorrea y la sífilis. Éstos no son efectivos contra la mayor parte de los bacilos gramnegativos (bastones) u organismos que producen penicilinasa. Estos fármacos se enumeran en el cuadro 41:2 bajo el rubro penicilinas de primera generación.

Otro subgrupo de las penicilinas de primera generación es resistente a la penicilinasa y se indica principalmente para el tratamiento de infecciones de estafilococos (estaf) resistentes. Las infecciones estaf causadas principalmente por *Staphylococcus aureus* producen abscesos y otras infecciones graves (endocarditis y neumonía). Las infecciones estaf son a menudo difíciles de tratar debido a que hay una gran incidencia de resistencia bacteriana por la producción de penicilinasa entre las bacterias estaf. Estos fármacos aparecen en el cuadro 41:2 como resistentes a penicilinasa.

Penicilinas de segunda generación

Las penicilinas de segunda generación incluyen a ampicilina, amoxicilina y fármacos similares que se consideran de espectro amplio y extendido. Los fármacos de segunda generación son efectivos contra los mismos microorganismos que la penicilina G, además de numerosos microorganismos gramnegativos comunes. Éstos incluyen: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y *Haemophilus influenzae*, los cuales son responsables de las infecciones comunes urinarias, respiratorias y del oído. Todas

CUADRO 41:2 Antibióticos penicilina

FÁRMACO	VÍA	OBSERVACIONES
Primera generación:		
Penicilina G (sales de Na, K)	IM, IV	Produce niveles plasmáticos altos, tiene tiempo de acción corto
Penicilina G benzatínica	IM	La penicilina G se libera lentamente desde el sitio de inyección a lo largo de 28 días, provee niveles plasmáticos bajos
Penicilina G procaína	IM	La penicilina G se libera lentamente desde el sitio de inyección a lo largo de 12 a 24 horas
Penicilina V potasio K	PO	Resiste la destrucción por ácido en el estómago; se utiliza para el tratamiento de infecciones menores de garganta y oído
Resistentes a penicilinasa:		
Cloxacilina sódica	PO	Resistencia a las acciones destructivas de la penicilinasa; utilizada para el tratamiento de infecciones sólo cuando los microorganismos productores de penicilinasa son los causantes de la infección
Dicloxacilina sódica	PO	
Meticilina sódica	IM, IV	
Nafcilina sódica	IM, IV	
Oxacilina sódica	PO, IM, IV	
Segunda generación:		
Amoxicilina	PO	Mayor espectro que los fármacos de primera generación; la amoxicilina provee niveles plasmáticos mayores
Ampicilina sódica	PO, IM, IV	
Tercera generación:		
Indanil de carbenicilina	PO	Para el tratamiento de infecciones del tracto urinario
Ticarcilina disódica	IM, IV	Amplio espectro, generalmente se reservan para infecciones por *Pseudomonas* u otras infecciones graves por gramnegativos
Cuarta generación:		
Mezlocilina sódica	IM, IV	Mayor efectividad comparada con los fármacos de tercera generación; indicada en infecciones graves por gramnegativos
Piperacilina	IM, IV	

las penicilinas de segunda generación se pueden administrar por vía oral, lo cual es una ventaja importante en el tratamiento de una variedad de infecciones grampositivas y gramnegativas comunes. La amoxicilina es muy utilizada, debido a que se absorbe bien del tracto GI y produce mayores niveles del fármaco en el plasma que la ampicilina.

Las penicilinas de segunda generación no son efectivas contra los microorganismos productores de penicilinasa, y en años recientes mayor número y porcentaje de microorganismos produce penicilinasa, lo cual inactiva a la molécula de penicilina.

Penicilinas de tercera generación

Las penicilinas de tercera generación incluyen a la carbenicilina y a la ticarcilina, que tienen mayor espectro que los fármacos de segunda generación. La indicación principal para estas penicilinas es en el tratamiento de infecciones urinarias, respiratorias y bacteriémicas más graves, causadas por los microorganismos gramnegativos *Pseudomonas aeruginosa* y *Proteus vulgaris*. Estas infecciones a menudo son difíciles de tratar y pueden requerir de la combinación de tratamiento con antibióticos aminoglucósidos. El indanil de carbenilina se administra por vía oral y sólo se indica para el tratamiento de infecciones del tracto urinario. La ticarcilina se aplica por vía parenteral (IM, IV) para el tratamiento de infecciones sistémicas. Estos fármacos no son resistentes a los microorganismos que producen penicilinasa.

Penicilinas de cuarta generación

Estas penicilinas fueron introducidas más recientemente y por lo general tienen un espectro antibacteriano más amplio que las de tercera generación, son más efectivas (potentes) y se administran en forma de sales monosódicas. Esta forma disminuye la cantidad de sodio ingerida en comparación con otras penicilinas que son sales disódicas. Esto último puede ser importante para los individuos con hipertensión o insuficiencia cardiaca congestiva que por lo general están con dietas restringidas en sodio.

Los fármacos de cuarta generación se indican principalmente para infecciones graves causadas por *Pseudomonas aeruginosa, Proteus vulgaris, Klebsiella pneumoniae* y *Bacteroides fragilis* (anaerobio). Estas infecciones pueden ser difíciles de tratar y quizá requieran tratamiento combinado. Las penicilinas de cuarta generación no son resistentes a los microorganismos productores de penicilinasa y pueden necesitar la administración parenteral.

Inhibidores de la beta-lactamasa

Hasta el momento no existe una sola penicilina que combine todo lo siguiente: puede tomarse por vía oral, tiene espectro de acción amplio y es resistente a la penicilinasa. Sin embargo, muchos fármacos conocidos como inhibidores de la beta-lactamasa pueden ser administrados junto con varias penicilinas. Estos fármacos inhiben las enzimas penicilinasas y permiten seguir activo al fármaco penicilina. Estos inhibidores incluyen al ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. Las combinaciones entre las penicilinas junto con los inhibidores se comercializan juntas. La amoxicilina más el ácido clavulánico se conoce como *Augmentin*, la ampicilina se combina con sulbactam en el *Unasyn* y la piperacilina se combina con tazobactam en el *Zosyn*. Estas combinaciones de antibiótico están indicadas cuando se sospecha resistencia bacteriana.

Efectos adversos

Como grupo, las penicilinas son relativamente no tóxicas. En algunos pacientes pueden ocurrir efectos adversos menores, como náuseas o exantema. La diarrea es más común con la administración oral. Cuando se utilizan en dosis muy altas, las penicilinas pueden causar alteraciones del sistema nervioso central (SNC), incluyendo convulsiones.

El efecto adverso más grave incluye a los individuos que desarrollan alergia a la penicilina. Como clase de fármaco, las penicilinas causan la mayor incidencia de alergia a fármacos. Los síntomas alérgicos comunes incluyen exantema, fiebre y problemas inflamatorios. La reacción alérgica más grave consiste en anafilaxis o choque anafiláctico. Todos los pacientes deben ser interrogados acerca de la posibilidad de ser alérgicos a la penicilina. En casos de sospecha de alergia, se puede realizar una prueba de sensibilidad cutánea para determinar si el paciente es alérgico a la penicilina. Los pacientes alérgicos a una penicilina son considerados alérgicos a todos los fármacos de la clase de las penicilinas.

Antibióticos relacionados con las penicilinas

El imipenem y el aztreonam son dos fármacos bactericidas que están estructuralmente relacionados con las penicilinas y tienen el mismo mecanismo de acción. El imipenem es efectivo contra bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo las resistentes a las penicilinas. El imipenem se administra por vía parenteral. Los efectos adversos relacionados con el imipenem son náuseas, vómito, convulsiones y reacciones alérgicas.

El aztreonam es altamente resistente a la penicilinasa, y se utiliza sobre todo por vía intravenosa para el tratamiento de infecciones gramnegativas resistentes. También puede administrarse a individuos alérgicos a la penicilina. Los trastornos gastrointestinales y el exantema son los efectos adversos más comunes.

Cefalosporinas

Las cefalosporinas son los antibióticos que tienen estructuras químicas similares a las de las penicilinas. Su mecanismo de acción es el mismo que el de las penicilinas. Las cefalosporinas se consideran fármacos de amplio espectro. Sus dos principales usos son como sustitutos de las penicilinas en casos de alergia o resistencia bacteriana y en el tratamiento de ciertas infecciones por gramnegativos.

Resistencia bacteriana a las cefalosporinas

Algunos microorganismos, generalmente gramnegativos, pueden producir cefalosporinasa. Las cefalosporinas son ineficaces contra los microorganismos que producen estas enzimas, y también se clasifican en cuatro generaciones y se enlistan en el cuadro 41:3.

Cefalosporinas de primera generación

Estos antibióticos son considerados las cefalosporinas más antiguas. Todas tienen un espectro antibacteriano similar, el cual incluye algunos microorganismos grampositivos y algunos gramnegativos. Son los fármacos de elección para el tratamiento de infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* gramnegativa. De este grupo, cefazolina está entre los más utilizados debido a que produce mayores niveles plasmáticos. Estos fármacos son útiles para la mayor parte de las infecciones comunes por grampositivos y gramnegativos que causan infecciones en oído, garganta y tracto urinario.

Cefalosporinas de segunda generación

Estas cefalosporinas tienen mayor espectro que los fármacos de primera generación y por lo general son más potentes. Están indicadas cuando los fármacos de primera generación son ineficaces. La cefoxitina es en especial útil para tratar infecciones causadas por *Bacteroides fragilis* y *Serratia marcescens*. Estos fármacos también son efectivos para tratar

CUADRO 41:3 Antibióticos cefalosporina

FÁRMACO	VÍA	OBSERVACIONES
Primera generación:		
Cefadroxilo	PO	Utilizadas para tratar infecciones comunes por grampositivos y gramnegativos, incluyendo *Klebsiella pneumoniae*
Cefazolina	IM, IV	
Cefalexina	PO	
Cefadrina	PO, IV	
Segunda generación:		
Cefaclor	PO	Indicadas para infecciones por gramnegativos; son más resistentes a las acciones de la penicilinasa y la cefalosporinasa
Cefoxitina	IM, IV	
Cefonicida	IM, IV	
Cefotetán	IM, IV	
Tercera generación:		
Cefixima	PO	Indicadas para infecciones graves por gramnegativos que son resistentes a otras cefalosporinas; tienen mayor tiempo de acción y son más potentes sin producir otras toxicidades adicionales, en comparación con las cefalosporinas de primera y segunda generación
Cefoperazona	IM, IV	
Cefotaxima	IM, IV	
Ceftazidima	IM, IV	
Ceftriaxona	IM, IV	
Cuarta generación:		
Cefepima	IM, IV	Similar a la tercera generación, pero con mayor resistencia a las enzimas inactivadoras de la β-lactamasa

infecciones respiratorias y otras infecciones causadas por *Haemophilus influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae*, incluyendo microorganismos que producen penicilinasa y que a menudo son resistentes a penicilinas.

Cefalosporinas de tercera generación

Estos fármacos tienen mayor espectro que los de segunda generación. Son antibióticos más potentes y tienen mayor tiempo de acción que las otras cefalosporinas. Las cefalosporinas de tercera generación se indican sobre todo para el tratamiento de infecciones graves por gramnegativos que no son susceptibles a los fármacos de segunda generación. Los fármacos de tercera generación también son más liposolubles y cruzan la barrera hematoencefálica más fácilmente que otras penicilinas y cefalosporinas. En consecuencia, se usan a menudo para infecciones causadas por grampositivos y gramnegativos que afectan al cerebro (meningitis).

Cefalosporinas de cuarta generación

Cefepima ha sido clasificada como el primer fármaco de la cuarta generación de cefalosporinas. Tiene un espectro similar a los de tercera generación, y su característica principal es una mayor resistencia a las enzimas inactivadoras de la β-lactamasa. Debe usarse cuando las generaciones anteriores de cefalosporinas son ineficaces.

Efectos adversos

Las cefalosporinas orales pueden causar trastornos GI, en especial diarrea y exantema. Las inyecciones intramusculares por lo general son dolorosas con las cefalosporinas y pueden provocar inflamación local. La administración intravenosa puede causar flebitis en el sitio de infusión. Las cefalosporinas de primera generación pueden ser causa de nefrotoxicidad, en especial en pacientes con disfunción renal o en aquellos que están deshidratados. En comparación, las nuevas cefalosporinas se asocian a menor incidencia de nefrotoxicidad.

Las cefalosporinas que poseen una cadena lateral *N*-metiltiotetrazona (cefamandol, cefoperazona, cefotetán y otras) pueden bloquear la coagulación sanguínea, lo que se traduce en problemas de sangrado. Además, estos mismos fármacos pueden ocasionar una reacción tipo disulfiram cuando se combinan con alcohol (véase capítulo 12).

Las cefalosporinas producen reacciones alérgicas, pero la incidencia de alergia con éstas es menor que

CUADRO 41:4 Antibióticos aminoglucósidos

FÁRMACO	OBSERVACIONES
Amikacina	Reservada para el tratamiento de infecciones graves por gramnegativos, en especial con bacterias resistentes a tobramicina o gentamicina
Gentamicina	Reservada para el tratamiento de infecciones graves por gramnegativos; produce una incidencia significativa de ototoxicidad
Kanamicina	Utilizada en el tratamiento de infecciones por gramnegativos y antes de cirugía intestinal; también utilizada en el tratamiento de tuberculosis
Neomicina	Produce un grado significativo de ototoxicidad y se utiliza en general sólo como antibiótico tópico en el tratamiento de infecciones de piel y oculares
Estreptomicina	Utilizada en el tratamiento de tuberculosis, plaga y tularemia
Tobramicina	Reservada para el tratamiento de infecciones graves por gramnegativos, en particular *Pseudomonas aeruginosa*

con las penicilinas. Algunos individuos son alérgicos tanto a las penicilinas como a las cefalosporinas. En general, las cefalosporinas pueden utilizarse en pacientes alérgicos a las penicilinas. La guía principal es que las cefalosporinas no se administren a individuos alérgicos a la penicilina que han presentado reacciones alérgicas de tipo inmediato a la penicilina (urticaria, anafilaxis).

AMINOGLUCÓSIDOS

Los aminoglucósidos son un grupo de antibióticos bactericidas cuyo espectro antibacteriano incluye principalmente bacilos gramnegativos. El mecanismo de acción de los aminoglucósidos es que el fármaco pasa hacia la bacteria, ahí se une de manera irreversible a los ribosomas y ocasiona inhibición también irreversible de la síntesis de proteínas bacterianas. La bacteria ya no puede producir las enzimas y las proteínas necesarias para la supervivencia y reproducción.

Farmacocinética

Los aminoglucósidos se absorben mal desde el tracto GI, por lo que este efecto se utiliza como ventaja antes de cirugía intestinal. Se administran dosis grandes por vía oral antes de cirugía abdominal para disminuir el número de bacterias intestinales y "esterilizar el intestino". La vía de aplicación común para obtener efectos sistémicos es IM o IV. Estos fármacos son efectivos contra muchos microorganismos gramnegativos, y en general se reservan para el tratamiento de infecciones graves por gramnegativos en pacientes hospitalizados. Los aminoglucósidos no se metabolizan de manera significativa y son excretados casi sin cambios por la orina. En consecuencia, se obtienen concentraciones urinarias altas, lo que contribuye a la efectividad de los aminoglucósidos en el tratamiento de infecciones resistentes del tracto urinario. Los aminoglucósidos más utilizados aparecen en el cuadro 41:4.

Efectos adversos

Cuando se administran por la vía oral, los aminoglucósidos pueden causar náuseas, vómito y diarrea. Si se administran por vía parenteral, los dos efectos adversos más notables son nefrotoxicidad (toxicidad renal) y ototoxicidad. Debido a los niveles urinarios altos, los aminoglucósidos pueden interferir con la función renal normal. Puede ocurrir aumento de cilindros, albuminuria (proteína en la orina) y oliguria (disminución de la excreción de orina). Los aminoglucósidos impiden la función del nervio auditivo (par craneal VIII). Los síntomas tempranos son tinnitus (ruidos agudos en los oídos) y deterioro transitorio de la audición; esto por lo general se conoce como ototoxicidad. En algunos casos en los que los aminoglucósidos se han tomado por periodos extensos ha ocurrido daño irreversible y pérdida permanente de la audición.

Precauciones y contraindicaciones

Embarazo

Los aminoglucósidos han sido designados en la categoría D del embarazo por la FDA y no deben utilizarse durante el embarazo. Los aminoglucósidos han demostrado que causan daño fetal; en particular, pérdida de la audición y sordera.

Interacciones farmacológicas

Los aminoglucósidos poseen alguna actividad de bloqueo neuromuscular periférico. Su administración durante la cirugía u otros procedimientos en los que se utilizan los anestésicos generales u otros bloqueadores neuromusculares pueden producir un grado de bloqueo neuromuscular excesivo. El efecto más peligroso sería el paro respiratorio debido a parálisis del diafragma y los otros músculos de la respiración.

El efecto ototóxico de los aminoglucósidos aumenta cuando se administran al mismo tiempo otros fármacos ototóxicos (ácido etacrínico y furosemida). La terapéutica combinada de las cefalosporinas con otros fármacos nefrotóxicos puede aumentar la nefrotoxicidad.

TETRACICLINAS

Las tetraciclinas —un grupo de antibióticos de amplio espectro— son clínicamente útiles en infecciones por grampositivos y gramnegativos. La primera tetraciclina que se desarrolló fue la clortetraciclina. Otros miembros de este grupo producen efectos similares a los de la clortetraciclina. Las tetraciclinas bloquean la síntesis proteica bacteriana para producir un efecto bacteriostático.

Administración

En general, las tetraciclinas se administran por vía oral pero, si es necesario, pueden aplicarse por vía IM o IV. Las comidas, en especial las que contienen calcio (leche) y las sustancias como los antiácidos y suplementos minerales, impiden la absorción GI de las tetraciclinas. Debido a que las tetraciclinas se unen a las moléculas de calcio (quelantes) y forman compuestos insolubles, deben tomarse una hora antes de las comidas o varias horas después de éstas.

La doxiciclina y la minociclina se absorben de manera más completa desde el tracto GI que las otras tetraciclinas y se ven menos afectadas por el calcio u otras sustancias que contienen minerales. Las tetraciclinas aparecen en el cuadro 41:5.

Indicaciones clínicas

Las tetraciclinas son alternativas ocasionales a las penicilinas para muchas de las infecciones comunes por grampositivos y gramnegativos. Sin embargo, las indicaciones más importantes son infecciones causadas por *Rickettsiae* (fiebre de las Montañas Rocosas, tifus), *Mycoplasma pneumoniae, Vibrio cholerae* (cólera), *Chlamydia trachomatis* (uretritis) y *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme). Además, en ocasiones las tetraciclinas se utilizan para tratar infecciones respiratorias bajas que a menudo contribuyen a la bronquitis crónica.

Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes asociados a las tetraciclinas son náuseas, vómito y diarrea. La supresión de las bacterias intestinales normales puede causar sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles (superinfección), en especial hongos (*Candida albicans*). Estas condiciones por lo general causan diarrea y varios exantemas cutáneos. En algunos individuos, las tetraciclinas también originan fotosensibilidad. Después de la ingesta de tetraciclinas y la exposición a la luz del sol, ocurre una quemadura solar exagerada. El uso de una tetraciclina caducada puede producir un tipo particular de reacción conocida como síndrome de Fanconi. Los principales efectos de este síndrome afectan a los riñones, donde lo que se observa de manera más frecuente es poliuria, proteinuria y acidosis.

Precauciones y contraindicaciones

Embarazo

Las tetraciclinas se unen al calcio y por lo tanto no deben administrarse a niños menores de ocho años

CUADRO 41:5 Antibióticos tetraciclina

FÁRMACO	DOSIS FRECUENTE EN EL ADULTO
Demeclociclina	150 mg c/6 h o 300 mg bid
Doxiciclina	100 mg una vez al día
Minociclina	100 mg c/12 h
Oxitetraciclina	250 a 500 mg c/6 h
Tetraciclina	250 a 500 mg c/6 h

ni a mujeres embarazadas o lactando. Estos fármacos se depositan en los huesos y dientes en crecimiento, y producen una decoloración amarilla y posible depresión del crecimiento óseo. Las tetraciclinas están designadas por la FDA como categoría D del embarazo y han mostrado que causan retardo del crecimiento en relación con el desarrollo esquelético del niño.

SULFONAMIDAS

Las sulfonamidas son un grupo de fármacos sintéticos descubierto en 1935 como un producto deshecho de la industria de la tinción. La primera sulfonamida fue la sulfanilamida. La alteración de su estructura básica produjo otros muchos compuestos con actividades similares. Al inicio, las sulfonamidas eran eficaces contra muchos microorganismos grampositivos y gramnegativos. Por infortunio, su uso extendido llevó al desarrollo de tolerancia bacteriana. Después de la introducción de las penicilinas (a principios de los años 1940), el uso de las sulfonamidas declinó rápidamente. Hoy en día tienen uso limitado en infecciones selectas. Algunas de las sulfonamidas se utilizan de manera tópica, especialmente en casos de quemaduras para prevenir y tratar la infección. Otras sulfonamidas se administran sobre todo para el tratamiento de infecciones de los tractos urinario y gastrointestinal.

Mecanismo de acción

Las bacterias tienen un requerimiento esencial para el ácido *para*-aminobenzoico, el cual se utiliza en la síntesis del ácido fólico. Las sulfonamidas son antagonistas competitivos del ácido *para*-aminobenzoico. También bloquean la síntesis del ácido fólico, lo cual de manera subsecuente inhibe el crecimiento bacteriano y produce un efecto bacteriostático.

Administración

La vía más común de administración es la oral, aunque puede utilizarse la vía parenteral. La vía de eliminación principal es la renal y las sulfonamidas tienden a concentrarse en la orina. Las diferentes sulfonamidas tienen distintos tiempos de acción y por lo general se clasifican como de acción corta, intermedia y larga. Además, debido a su escasa absorción oral, algunas se utilizan para disminuir las bacterias intestinales antes de cirugía intestinal. Las sulfonamidas aparecen en el cuadro 41:6.

Efectos adversos

La administración oral a menudo causa náuseas, vómito y diarrea. Uno de los efectos adversos más notables es la cristaluria. Ante la presencia de deshidratación y orina ácida, las sulfonamidas tienden a cristalizarse en los túbulos renales causando daño celular, sangre en la orina y disminución de la excreción de orina. Debido a esto, los pacientes deben recibir una ingesta adecuada de líquidos, y la orina ha de volverse alcalina si es altamente ácida.

Las sulfonamidas también pueden producir reacciones alérgicas, lo cual en general se limita a la piel y a las membranas mucosas. Las reacciones

CUADRO 41:6 Fármacos antimicrobianos sulfonamidas

FÁRMACO	PRINCIPALES USOS	COMENTARIO
Mafenida	En casos de quemaduras para prevenir la infección	Tópica
Ftalilsulfatiazol	Antes de cirugía, colitis ulcerativa	Se absorbe pobremente
Sulfadiacina argéntica	En casos de quemaduras para prevenir la infección	Tópica
Sulfacetamida	Infecciones oculares	Tópica
Sulfameter	Infecciones urinarias crónicas	De acción prolongada
Sulfametizol	Infecciones del tracto urinario	De acción corta
Sulfametoxazol	Infecciones del tracto urinario	De acción intermedia
Sulfasalacina	Colitis ulcerativa	De acción prolongada
Sulfisoxazol	Infecciones del tracto urinario	De acción corta

más comunes incluyen exantemas, prurito y fotosensibilidad. Un tipo de condición cutánea muy notable, el síndrome de Stevens-Johnson, produce una reacción en la piel que puede ser fatal. Los pacientes que desarrollan cualquier exantema después de la ingesta de sulfonamidas deben recibir evaluación médica.

Con el uso de sulfonamidas pueden ocurrir trastornos sanguíneos, incluyendo anemia, leucopenia y trombocitopenia. Los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) son particularmente susceptibles de desarrollar anemia hemolítica.

Interacciones farmacológicas

Las sulfonamidas pueden producir diversas interacciones farmacológicas debido a su capacidad para desplazar otros fármacos de los sitios inactivos de unión a proteínas plasmáticas. Las interacciones farmacológicas más frecuentes incluyen anticoagulantes cumarínicos (aumento del efecto anticoagulante) y fármacos hipoglucemiantes orales (hipoglucemia). Los pacientes que reciben sulfonamidas y cualesquiera de estos medicamentos deben ser vigilados por tendencias de sangrado o efectos hipoglucémicos.

Trimetoprim-sulfametoxazol

Esta combinación, comercializada bajo diversos nombres, tiene un amplio espectro de acciones antimicrobianas. Es una combinación de una de las sulfonamidas, sulfametoxazol, y el fármaco trimetoprim. Trimetoprim inhibe a la enzima dihidrofolato reductasa, la cual impide la síntesis posterior de ácido fólico a su forma activada. Juntos, ambos fármacos producen un efecto sinergista para inhibir la producción de ácido fólico en la bacteria, que es muy efectivo. La administración es tanto oral como parenteral en concentraciones variables.

Indicaciones clínicas

La combinación de trimetoprim-sulfametoxazol es eficaz contra un amplio espectro de bacterias grampositivas y gramnegativas. Se usa con frecuencia como una alternativa a las penicilinas y las cefalosporinas en infecciones respiratorias, urinarias, GI y otras de tipo sistémico. Por lo común es el fármaco de elección para el tratamiento de infecciones neumónicas por *Pneumocystis carinii* e infecciones de oído y senos, y neumónicas causadas por *Haemophilus influenzae*.

Los efectos adversos de trimetoprim por lo general son similares a los de las sulfonamidas; sin embargo, trimetoprim por lo general no causa cristaluria.

Antibióticos macrólidos

El término macrólido se refiere a la estructura química en anillo grande característica de estos antibióticos, que inhiben la síntesis de proteína bacteriana y son considerados bacteriostáticos. Los macrólidos incluyen a la eritromicina y varios derivados nuevos que causan menos irritación gástrica y que tienen mayor espectro antibacteriano que la eritromicina. Los nuevos derivados incluyen azitromicina, claritromicina y diritromicina. El efecto adverso más común de estos fármacos es la irritación gástrica.

Eritromicina

La eritromicina es un antibiótico macrólido con espectro antibacteriano similar al de la penicilina G, pero con la inclusión de algunos otros microorganismos. Los principales usos de la eritromicina son como sustituto de la penicilina en el tratamiento de *Legionella pneumophila* (enfermedad del legionario), *Mycoplasma pneumoniae* e infecciones genitales causadas por *Chlamydia trachomatis*. La dosis usual oral es de 250 a 500 mg, 2 a 4 veces al día. Las molestias gastrointestinales, como náuseas, vómito, diarrea y eritemas menores de la piel, son los efectos adversos comunes asociados a la eritromicina y otros fármacos macrólidos.

Azitromicina

La azitromicina se administra por vía oral, su larga vida media de 65 a 70 horas y permite aplicar la dosis una vez al día. El fármaco se elimina sobre todo en un estado no metabolizado por la vía biliar-intestinal. La azitromicina tiene mayor actividad contra gramnegativos y anaerobios que la eritromicina. Es en particular útil en infecciones de oído y vías respiratorias causadas por *Haemophilus influenzae*.

Claritromicina

La claritromicina se absorbe bien después de ser administrada por vía oral. El fármaco forma un metabolito activo durante el metabolismo hepático de primer paso. La claritromicina tiene el mismo espectro antibacteriano que la eritromicina, pero es más potente. Sus principales usos son las infecciones causadas por *Haemophilus influenzae, Legionella pneumophila, Chlamydia trachomatis* y *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme).

Diritromicina

La diritromicina es un profármaco que rápidamente es convertido en un metabolito activo, responsable del efecto antibacteriano. La absorción oral aumenta con

la comida y se recomienda su administración con los alimentos. Las principales indicaciones para la diritromicina son las infecciones estafilocócicas y estreptocócicas e infecciones por gramnegativos causadas por *Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila* y *Moraxella catarrhalis*.

Antimicrobianos fluoroquinolonas

Las fluoroquinolonas son agentes antimicrobianos sintéticos que tienen un amplio espectro de actividad antibacteriana, especialmente contra microorganismos gramnegativos. Una de sus ventajas sobre algunos de los otros antibióticos de amplio espectro es que se absorben bien después de administración oral. El prototipo de esta clase de fármacos es la ciprofloxacina. Otras fluoroquinolonas aparecen en el cuadro 41:7.

Ciprofloxacina

El mecanismo de acción de la ciprofloxacina y las otras fluoroquinolonas es que inhiben una enzima, la girasa del ácido desoxirribonucleico (DNA), la cual es esencial para la función del DNA y la replicación de la bacteria. Estos fármacos son bactericidas contra una gran variedad de microorganismos grampositivos y gramnegativos.

La ciprofloxacina se utiliza en el tratamiento de una gran variedad de infecciones urinarias, GI, respiratorias, óseas, y de articulaciones y tejidos blandos; en especial las resistentes a otros fármacos antibacterianos.

Las reacciones adversas más comunes incluyen dolor de cabeza, mareo, molestias GI y exantema. Algunos exantemas se relacionan con reacciones de fotosensibilidad. Las fluoroquinolonas no se recomiendan en niños y mujeres embarazadas. Hay pruebas de defectos en los cartílagos en estudios en animales, y artralgias e inflamación de las articulaciones en humanos.

Fármacos antimicrobianos diversos

Cloranfenicol

El cloranfenicol es un antibiótico de amplio espectro que se reserva para infecciones graves y que ponen en riesgo la vida. Dos de sus principales indicaciones son el tratamiento de la fiebre tifoidea y ciertos tipos de meningitis. Su mecanismo de acción es que inhibe la síntesis de proteínas bacterianas, lo cual produce un efecto bacteriostático. La absorción del cloranfenicol desde el tracto GI es excelente. La dosis oral es 200 a 500 mg cada seis horas. El cloranfenicol también se utiliza de manera tópica en el tratamiento de infecciones oculares.

Efectos adversos y tóxicos

Los efectos adversos comunes por lo general consisten en náuseas, vómito y diarrea. El cloranfenicol es un fármaco potencialmente muy tóxico. Uno de los efectos más graves es la depresión de la médula ósea, lo cual produce anemia u otros trastornos sanguíneos. En la mayor parte de los casos, los efectos son reversibles. Sin embargo, en algunos pacientes son irreversibles y pueden incluir anemia aplásica. Se debe efectuar cuenta frecuente de células sanguíneas

CUADRO 41:7 Antimicrobianos fluoroquinolonas

FÁRMACO	PRINCIPALES USOS
Ciprofloxacina	Se utiliza para una gran variedad de infecciones
Enoxacina	Infecciones del tracto urinario y gonorrea
Lomefloxacina	Infecciones respiratorias y del tracto urinario
Norfloxacina	Infecciones del tracto urinario
Ofloxacina	Infecciones respiratorias, del tracto urinario y gonorrea
Grepafloxacina	Infecciones respiratorias y del tracto urinario
Levofloxacina	Infecciones respiratorias y del tracto urinario
Moxifloxacina	Sinusitis bacteriana, bronquitis y neumonía
Esparfloxacina	Infecciones del tracto respiratorio

mientras los pacientes estén recibiendo cloranfenicol. Igual que con todos los antibióticos de amplio espectro, la supresión de las bacterias intestinales normales puede resultar en superinfecciones.

Precauciones y contraindicaciones

El cloranfenicol no debe administrarse a lactantes menores de dos semanas. El hígado de los bebés es incapaz de metabolizar el cloranfenicol, y la acumulación da lugar a niveles sanguíneos tóxicos, lo que resulta en una condición conocida como el síndrome del niño gris, que se caracteriza por distensión abdominal, colapso circulatorio e insuficiencia respiratoria.

Clindamicina

La clindamicina es un antibiótico bacteriostático que inhibe la síntesis de proteínas bacterianas. El fármaco es eficaz contra la mayor parte de los microorganismos grampositivos comunes, y en especial contra los anaerobios, lo cual es su mayor indicación. La mayor parte de los efectos adversos afectan al tracto GI, por lo general diarrea. En ocasiones, la clindamicina permite el sobrecrecimiento de otro microorganismo intestinal, *Clostridium difficile*. Éste puede causar una condición conocida como colitis seudomembranosa, la cual provoca diarrea intensa, dolores abdominales y si no se trata puede ser fatal.

Vancomicina

La vancomicina es un antibiótico bactericida que interfiere con la síntesis de la pared celular. El fármaco se utiliza principalmente para tratar infecciones estafilocócicas resistentes y colitis seudomembranosa causada por *Clostridium difficile*. La vancomicina puede producir algunos efectos adversos graves, que incluyen ototoxicidad (sordera), nefrotoxicidad (riñón) y enrojecimiento del cuello y el tronco causados por liberación de histamina. Esta condición se conoce como "síndrome del hombre rojo" y ocurre cuando la administración parenteral es demasiado rápida.

Tratamiento de las infecciones resistentes a vancomicina

En los últimos años ha habido aumento del número de bacterias grampositivas que son resistentes a la vancomicina, en especial estafilococo y enterococo. Se han descubierto muchos nuevos fármacos antiinfecciosos que ahora se encuentran disponibles para el tratamiento de infecciones causadas por estas bacterias.

La quinupristina-dalfopristina es una combinación de dos fármacos. Debe administrarse por vía parenteral y es un bactericida de acción rápida para la mayor parte de los microorganismos grampositivos resistentes. El fármaco causa dolor en el sitio de infusión y un síndrome de artralgia-mialgia.

Linezolida es eficaz contra muchas bacterias grampositivas y gramnegativas. El fármaco se administra por vía parenteral y es bacteriostático para la mayoría de las bacterias. Está indicado para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos resistentes a vancomicina. Los efectos adversos incluyen trastornos gastrointestinales, dolor de cabeza y disminución de las plaquetas y células rojas sanguíneas.

Fármacos utilizados para tratar la tuberculosis

La tuberculosis es una infección causada por *Mycobacterium tuberculosis*. Generalmente afecta al pulmón, pero puede diseminarse a otros órganos del cuerpo, incluyendo el cerebro. El microorganismo infectante puede permanecer inactivo dentro del cuerpo, sólo para emerger y causar infección años después. Con frecuencia, la reemergencia del microorganismo ocurre cuando disminuye la resistencia a la infección. La infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA]) ha sido uno de los factores que contribuyó al aumento de incidencia de la tuberculosis en años recientes. Uno de los mayores problemas en el tratamiento de la tuberculosis es la resistencia bacteriana a la terapéutica farmacológica; ésta por lo general comprende la administración de tres o cuatro fármacos diferentes por periodos prolongados, a menudo un año o más. Los fármacos más importantes para tratar la tuberculosis son isoniacida, rifampicina, etambutol, pirazinamida y estreptomicina. La estreptomicina es uno de los aminoglucósidos; en ocasiones se utiliza en la terapéutica inicial en las primeras semanas. La mayor desventaja es que se requiere la administración parenteral.

Isoniacida

La isoniacida es un fármaco sintético bactericida para los microorganismos reproductores. Inhibe la producción de ácido micólico, el cual es esencial para la síntesis de la pared bacteriana. La isoniacida es bien absorbida por vía oral y se metaboliza por acetilación. Esta reacción es altamente variable entre los individuos; algunos son "acetiladores rápidos", en tanto que otros son "acetiladores lentos". Los acetiladores lentos por lo general experimentan mejores resultados antibacterianos, pero también más efectos adversos.

Los dos efectos adversos de la isoniacida son la neuritis periférica y la hepatitis. La neuritis periférica de ordinario se puede prevenir tomando suplemento

de piridoxina (vitamina B_6). La hepatitis es más común en individuos alrededor de 35 años de edad y en aquellos que beben alcohol regularmente. Otro efecto adverso incluye fiebre, exantema y alteraciones del sistema nervioso central.

Rifampicina

La rifampicina es un antibiótico que tiene mayor espectro antibacteriano que la isoniacida. El fármaco inhibe una enzima bacteriana requerida para la síntesis de ácido ribonucleico (RNA). La rifampicina se administra por vía oral, pasa por el ciclo enterohepático e induce a las enzimas metabolizadoras de fármacos. Esto lleva a una disminución del tiempo de acción de ésta y de otros fármacos y puede requerir aumento de la dosis del medicamento.

Los efectos adversos incluyen alteraciones GI, hepatotoxicidad, exantema y dolor de cabeza. Un síndrome tipo gripe, generalmente fatiga y dolor muscular, puede ocurrir cuando el fármaco no se toma de manera regular. La rifampicina también tiñe la orina, las lágrimas (lentes de contacto) y otros fluidos corporales de color naranja-rojo.

Etambutol

El etambutol es un compuesto sintético que produce un efecto bacteriostático. Se cree que el fármaco inhibe la incorporación de ácido micólico a la pared celular bacteriana. El etambutol por lo general sólo se usa en combinación con otros fármacos. Por lo regular es bien tolerado; fiebre, exantema y alteraciones gastrointestinales son efectos adversos comunes. La preocupación más notable es la pérdida de agudeza visual debido a neuritis óptica. Se recomienda que los exámenes visuales se realicen antes del tratamiento y durante el mismo para prevenir cualquier pérdida permanente de la visión.

Pirazinamida

La pirazinamida es un derivado de la nicotinamida. Sus efectos bactericidas aumentan con las condiciones ácidas. El fármaco se utiliza principalmente en el tratamiento inicial durante los primeros meses. Su mecanismo de acción no está bien comprendido. El efecto adverso más notable es el desarrollo de hepatotoxicidad. Además, algunos pacientes desarrollan hiperuricemia y síntomas de gota.

Quimioprofilaxis

La **quimioprofilaxis** se refiere al uso de antibióticos antes de que ocurra la infección bacteriana para prevenir la infección. La quimioprofilaxis está indicada antes de ciertas cirugías que llevan alto riesgo de infección, como cirugía abdominal, en especial después de una herida por arma de fuego, donde los intestinos pueden haber sufrido rotura. Además, los individuos que son susceptibles a ciertas infecciones que pueden poner en riesgo la vida a menudo toman antibióticos con frecuencia y regularmente para prevenir la infección. Los pacientes que han tenido fiebre reumática, sustitución de una válvula cardiaca, sustitución de rodilla o cadera y otras condiciones particularmente susceptibles a infecciones que pueden causar endocarditis y daño a una válvula cardiaca. Ellos deben recibir quimioprofilaxis antes de ser sometidos a procedimientos dentales, respiratorios, urinarios u otros métodos médicos invasivos. Además, a quienes han sido expuestos a pacientes con tuberculosis, meningitis y otras infecciones contagiosas se les aplica a menudo quimioprofilaxis para prevenir la infección. La selección y el momento de la administración de antibióticos dependen del tipo de infección que se está anticipando, las características del paciente y otras consideraciones relacionadas con la situación clínica específica.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Diferencie entre los términos *bactericida* y *bacteriostático*.

2. Defina los términos *espectro antibacteriano* y *fármacos de amplio espectro*.

3. Defina los términos *tinción de Gram, grampositivo* y *gramnegativo*.

4. ¿Cuál es la diferencia entre bacteria no patógena y bacteria patógena?

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Cuáles son las mayores fuentes de fármacos antibacterianos?

2. ¿Por qué son importantes las tinciones de Gram?

3. Explique el mecanismo de acción de los antibióticos penicilina y cefalosporina.

4. ¿Cuáles son las ventajas principales de las penicilinas de tercera y cuarta generación? ¿Y de la tercera generación de cefalosporinas?

5. ¿Cuáles son los principales usos, efectos adversos e interacciones farmacológicas asociados a los aminoglucósidos?

6. Explique cómo las sulfonamidas producen su efecto antibacteriano. ¿Qué ventajas ofrece trimetoprim-sulfametoxazol?

7. Explique los mecanismos de acción de las tetraciclinas, cloranfenicol y las fluoroquinolonas.

8. ¿Cuáles son las contraindicaciones para el uso de tetraciclinas? ¿Cloranfenicol? _____

9. Mencione algunos fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis (TB). _____

10. Explique los mecanismos de acción de isoniacida y rifampicina. ¿Cuáles son las mayores toxicidades de estos fármacos? _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. La Sra. Rionda es una mujer mayor que viene de un asilo y ha ingresado en el hospital con diagnóstico de sepsis secundaria a infección del tracto urinario (UTI). Ha estado recibiendo piperacilina por 24 horas y su tabla de temperatura muestra tendencia a la baja. El laboratorio le llama, y con los resultados iniciales del cultivo sanguíneo le dice que se han desarrollado bastones gramnegativos en dos de tres tubos de cultivo. ¿Necesita llamar al médico que atiende a la paciente para un cambio del antibiótico? ¿Por qué sí o por qué no? _____

2. El Sr. Pozos ingresa al hospital con diagnóstico empírico de neumonía. El médico de la sala de urgencias prescribe eritromicina IV cada seis horas. En la historia de admisión del paciente, éste asegura que es alérgico a la penicilina. ¿Es necesario llamar al médico que lo atiende para cambiar el antibiótico debido a la alergia a la penicilina? ¿Por qué sí o por qué no? _____

3. El Sr. Pérez ha sido diagnosticado con infección respiratoria causada por *Pseudomonas aeruginosa*. ¿Qué penicilina sería la terapéutica adecuada? ¿Cómo se administra este fármaco? _____

4. Juan es un estudiante universitario de 22 años de edad que está tomando una de las cefalosporinas para una infección de garganta. Anoche en una fiesta de su vecindario se puso violentamente enfermo después de unas cuantas cervezas. ¿Qué sucedió? _____

5. La Sra. Sánchez es una mujer de 45 años que está en un esquema de cuatro fármacos para su tuberculosis. En su revisión reciente las enzimas hepáticas estaban aumentadas y había signos de ictericia. ¿Qué fármaco antituberculoso podría estar causando esta condición? ¿Qué otros factores pueden hacerla más susceptible a esta toxicidad? _____

6. A la Sra. Urbina se le prescribió clindamicina para una infección de garganta menor por grampositivos. Después de tres días experimentó diarrea intensa y deshidratación. Al día siguiente tuvo un colapso y fue trasladada al hospital. El diagnóstico fue colitis seudomembranosa. ¿Puede explicar cómo pasó esto? ¿Qué tratamiento está indicado para tratar esta condición? _____

7. Una mujer acude a la farmacia y presenta una prescripción de cefradina, 500 mg cuatro veces al día durante 10 días. En el interrogatorio, ella asegura que tuvo una intensa reacción alérgica a la penicilina: inflamación de la garganta y mucha dificultad para respirar. ¿Esperaría que el farmacéutico llamara al médico para cambiar el antibiótico? ¿Por qué sí o por qué no? _____

8. Un varón recibe una prescripción por *Bactrim* DS 1 bid por cinco días. El paciente le había comentado que era alérgico a la sulfasalacina. ¿Le pediría que esperara hasta consultar con el médico acerca de su alergia? ¿Por qué sí o por qué no? _____

9. Una mujer acaba de recibir azitromicina, 250 mg por dos días y después una cuatro veces al día por cuatro días. Mientras usted platica con la paciente, ella le comenta que es alérgica a la eritromicina. Cuando anteriormente la había tomado desarrolló cólicos estomacales, náuseas y vomitó en algunas ocasiones. ¿Contactaría al médico para cambiar la medicación? ¿Por qué sí o por qué no? _____



Conexión en Internet

Visite el sitio de la red **MedicineNet** http://www.medicinenet.com y pulse en el título *Diseases and Treatments*. Resalte la primera letra de los siguientes temas para adquirir un conocimiento adicional e información clínica en estos artículos relacionados con antibióticos: *Diarrhea, Antibiotic Induced, Gonorrhea, Infection, Urinary, Pneumonia, Pseudomembranous Colitis*. Incorpore esta información con el uso de antibióticos presentado en este capítulo. Tal vez usted y algunos de sus compañeros de clase pudieran escoger cada uno un tema y dar una breve presentación a la clase.

Lecturas adicionales

Aminoglycosides: Is once a day good enough? 1997. *Emergency Medicine* 29 (2):83.

Azithromycin versus doxycycline for Chlamydia. 1996. *Emergency Medicine* 28 (9):100.

Double trouble from the deer tick. 1997. *Emergency Medicine* 29 (3):44.

McNeil, S. A., Mody, L., and Bradley, S. F. 2002. Infectious disease: methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Geriatrics* 57 (6):16.

O'Donnell, J. A. and Hofman, M. T. 2002. Infectious disease: urinary tract infection. *Geriatrics* 57 (5):45.

Sheff, B. 2001. Taking aim at antibiotic-resistant bacteria. *Nursing 2001* 31 (11):62.

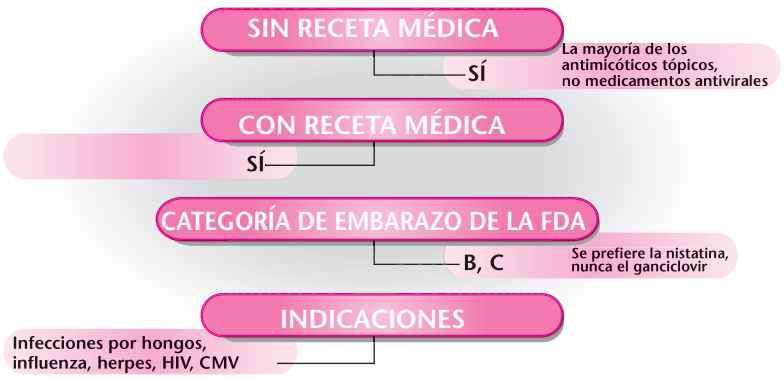
Tjaden, J. A., Lazarus, A. A., and Martin, G. J. 2002. Bacteria as agents of warfare. *Postgraduate Medicine* 112 (2):57.

capítulo

42

Fármacos antimicóticos y antivirales (SIDA)

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

algodoncillo: término utilizado para la infección por *Candida* en las membranas mucosas de la boca y la faringe.

candidiasis: infección causada por la levadura *Candida*; también conocida como moniliasis.

dermatofítica: infección de la piel, pelo o uñas causada por un hongo.

fungicida: sustancia, solución química o fármaco que mata hongos.

HIV: virus de la inmunodeficiencia humana, responsable de producir el SIDA.

inmunidad: condición que causa que los individuos resistan el adquirir o desarrollar una enfermedad o infección.

inmunidad adquirida: protección de la reinfección viral en la forma de anticuerpos.

inmunosuprimido: que tiene inhibición de la respuesta inmune del cuerpo (habilidad para combatir la infección), por lo general inducida por fármacos o virus.

micosis: cualquier enfermedad causada por un hongo.



Enfoque del capítulo

En este capítulo se describen los fármacos que inhiben el crecimiento de una variedad de hongos y virus que causan infección.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar este capítulo, será capaz de:

- describir dos fármacos que sean efectivos contra las infecciones sistémicas por hongos
- describir el mecanismo de acción de los fármacos que son efectivos contra las infecciones virales, en especial los que se utilizan en el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)
- explicar cómo el tratamiento de una infección viral es diferente del tratamiento que mata microorganismos como hongos o bacterias
- mencionar tres efectos secundarios asociados a los fármacos antimicóticos
- describir cómo los hongos patógenos logran el acceso al huésped humano

movimiento antigénico y cambio antigénico: habilidad de los virus para cambiar la composición o estructura de sus proteínas de superficie (envoltura viral), que son las responsables de producir la enfermedad (patogenicidad).

nucleósido: molécula que contiene bases púricas o pirimídicas en combinación con un azúcar.

organismo oportunista: microorganismo capaz de causar enfermedad sólo cuando la resistencia (inmunocompetencia) del huésped está alterada.

porfiria (aguda): enfermedad asociada a producción hepática excesiva de ácido delta-aminolevulínico, y caracterizada por hipertensión intermitente, cólicos abdominales y psicosis.

queratinizado: compuesto de sustancia proteica que se encuentra sobre todo en el pelo y las uñas.

síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA): enfermedad inducida por virus, caracterizada por infecciones oportunistas múltiples como resultado de la depleción de linfocitos implicados en el proceso inmune mediado por células.

síndrome de Reye: enfermedad potencialmente fatal, caracterizada por vómito, crecimiento del hígado, convulsiones, y coma en niños y adolescentes; asociada al uso de salicilatos en el manejo de la influenza, generalmente tipo B o varicela.

INTRODUCCIÓN

Los hongos (levaduras y mohos) son microorganismos parecidos a las plantas, que a menudo producen síntomas molestos en los humanos. Los hongos que afectan a los humanos se pueden encontrar en el suelo, el aire y la comida contaminada. Ciertas infecciones micóticas **(micosis)** ocurren a través del cuerpo (sistémicas), aunque en general pasan sin diagnosticarse y sin ser tratadas durante varios meses, mientras el hongo infecta diversos tejidos (pulmones, huesos y meninges). Las infecciones micóticas sistémicas son potencialmente peligrosas en pacientes con enfermedades crónicas (diabetes mellitus) o inmunosuprimidos (cáncer, leucemia, síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA]) debido a que la resistencia a las infecciones es baja y la recurrencia de infecciones complica el tratamiento. Las infecciones micóticas más comunes que ocurren en humanos afectan al pelo, la piel, las uñas **(dermatofíticas)** y la vagina (véase cuadro 42:1). Las infecciones micóticas dermatofíticas y vaginales son más molestas que importantes, y producen síntomas como comezón intensa, parches descamados y decolorados en la piel, inflamación del cuero cabelludo, pérdida de cabello, ampollas y rotura de la piel entre los dedos. Las dos infecciones micóticas dermatofíticas más comunes son pie de atleta y tiña del cuerpo, cuero cabelludo y uñas. El hongo implicado es el género *Tinea*. En el cuadro 42:1 se identifica el espectro de las infecciones de tiña comúnmente encontradas. Las infecciones micóticas vaginales son muy frecuentes, y resultan de sobrecrecimiento de levadura (*Candida albicans*). Las infecciones de *Candida,* llamadas **algodoncillo**, también pueden ocurrir en los tejidos esofágico y oral. En estos sitios se consideran infecciones micóticas superficiales debido a que el hongo invade tejido muerto de las membranas mucosas, cuero cabelludo, pie y uñas.

FÁRMACOS ANTIMICÓTICOS

Mucos fármacos se encuentran disponibles para el tratamiento de infecciones micóticas. La vía de administración, dosis y usos aceptados para algunos fármacos antimicóticos se presentan en el cuadro 42:2. Los fármacos antimicóticos producen un espectro de actividad y sitio de acción selectivos. Como regla, estos medicamentos no tienen actividad antibacteriana y sólo afectan ciertos hongos patógenos. Por ejemplo, la anfotericina B es el medicamento de elección en el tratamiento de infecciones micóticas sistémicas. Sin embargo, la anfotericina B y la nistatina también son útiles en el tratamiento de la **candidiasis** (una infección causada por *Candida*) cuando se utiliza de manera tópica. Los agentes antimicóticos tópicos, utilizados principalmente para el tratamiento de infecciones dermatofíticas, también pueden usarse para el tratamiento de candidiasis cutánea o vaginal (nitrato de miconazol, ciclopirox olamina, violeta de genciana).

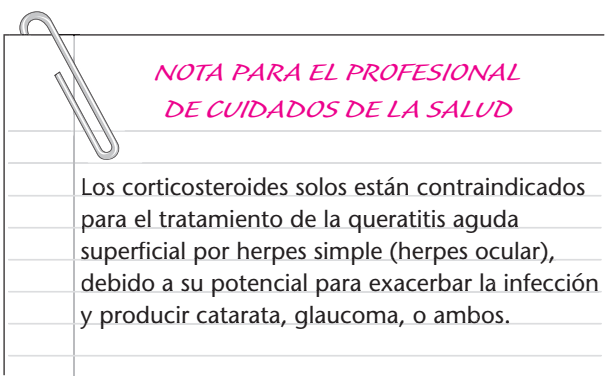
Por otro lado, la griseofulvina es principalmente efectiva contra las infecciones micóticas de tejidos **queratinizados** (pelo, piel o uñas) y no tiene

CUADRO 42:1 Infecciones micóticas humanas

TIPO	SITIO	EJEMPLO	MEDICAMENTO DE ELECCIÓN
Infecciones sistémicas	Sangre, huesos, pulmones	Aspergilosis, blastomicosis, histoplasmosis, candidiasis, coccidiodomicosis, criptococosis, paracoccidioidomicosis	Anfotericina B e itraconazol; fluconazol y ketoconazol; fluconazol, anfotericina B o itraconazol; anfotericina B más flucitosina
Infecciones dermatofíticas	Pelo, uñas, piel	Pie de atleta (*Tinea pedis*), tiña capilar (*Tinea capitis*), del cuerpo (*Tinea corporis*), uñas (*Tinea unguium*), tiña crural (*Tinea cruris*)	Griseofulvina, haloprogina, tolnaftato, undecilenato de zinc
Candida albicans	Piel, membranas mucosas	Infección vaginal por levadura, candidiasis, mucocutáneas profundas, infecciones orofaríngeas, infecciones subcutáneas diversas, esporotricosis, cromomicosis, leishmaniasis	Anfotericina B, fluconazol, ketoconazol, miconazol, nistatina, anfotericina B e itraconazol

acción antimicótica contra *Candida*. Muchos de los agentes utilizados en las infecciones dermatofíticas (tolnaftato, haloprogina, ácido undecilénico) no sirven para el tratamiento de otras infecciones micóticas, particularmente las infecciones sistémicas. Los medios pueden variar, de acuerdo con la naturaleza crónica de la infección. Las infecciones superficiales agudas pueden requerir una a dos semanas de tratamiento, en tanto que las infecciones crónicas recurrentes, en especial las del lecho ungueal, pueden necesitar hasta seis meses de dosis farmacológica.

Además de la anfotericina B, los recursos para combatir infecciones micóticas sistémicas graves incluyen flucitosina y los fármacos imidazoles/triazoles fluconazol, ketoconazol, miconazol IV e itraconazol. La dosis de miconazol varía, de acuerdo con los microorganismos que van a ser tratados, entre 200 y 3 600 mg diarios, divididos en tres infusiones. Esta dosis debe continuar una a 20 semanas para prevenir una recaída o reinfección. En el cuadro 42:2 se presentan las dosis recomendadas y los esquemas a seguir para los fármacos antimicóticos. En el manejo de las infecciones micóticas en pacientes inmunosuprimidos, donde la resistencia a la infección es baja y la recurrencia es inevitable, el tratamiento se debe continuar de manera indefinida. La elección del fármaco adecuado para disminuir o eliminar la infección dependerá, entre otras características, de la excelente actividad contra los hongos patógenos. Por ejemplo, el ketoconazol es valioso debido a que puede eliminar infecciones que no responden a otros agentes antimicóticos; sin embargo, no puede utilizarse para el tratamiento de la meningitis micótica, ya que no penetra al líquido cefalorraquídeo para llegar a las meninges.



Indicaciones clínicas

Los medicamentos efectivos contra las infecciones son aprobados para su uso en pacientes con infecciones micóticas graves que son resistentes al tratamiento, crónico en recurrencia, que ponen en riesgo la vida, o ambos hechos. La anfotericina B está indicada para su uso en infecciones micóticas invasivas, incluyendo *Aspergillus, Candida, Criptococcus, Histoplasmosis* y *Blastomycosis*. Las infecciones invasivas se manifiestan

CUADRO 42:2 Medicamentos efectivos en el tratamiento de infecciones micóticas

MEDICAMENTO	USO*	DOSIS EN EL ADULTO
Anfotericina B	Infecciones micóticas progresivas intensas Infecciones sistémicas Coccidioidomicosis grave Criptococosis	Ajustada de acuerdo con la gravedad de la enfermedad, probar dosis 1 mg/2 ml de solución de dextrosa, IV, en 20 a 30 min. Después infusión IV lenta, 0.25 a 0.35 mg/kg en 6 h, una dosis total de 1.5 a 2.5 g debe administrarse IV en seis semanas
Anfotericina B tópica	Candidiasis	Crema, loción o ungüento a 3%, bid-qid por 1 a 3 semanas
Butenafina	Sólo pie de atleta	Crema a 1% una vez al día por cuatro semanas
Butaxonazol	Moniliasis vulvovaginal	Crema a 2%, un aplicador intravaginal (5 g) al acostarse por 3 a 6 días
Ciclopiroxolamina	Infección dermatofítica superficial, moniliasis *Candida*	Crema o loción a 1% aplicada dos veces al día hasta por cuatro semanas
Clioquinol**		Ungüento, crema a 3% aplicada de manera tópica 2 a 3 veces al día; no exceder de una semana
Clotrimazol**	Candidiasis Pie de atleta e infecciones dermatofíticas	Crema, loción, solución a 1% aplicada de manera tópica, bid, hasta por cuatro semanas; una tableta (100 mg) intravaginal insertada, por siete días, *o* una tableta (500 mg) insertada al acostarse
Econazol	Infecciones dermatofíticas Infecciones micóticas superficiales	Crema a 1% aplicada dos veces al día hasta por cuatro semanas
Fluconazol	Candidiasis oroesofágica	200 o 400 mg, PO, de manera inicial seguidos de 100 mg diarios por dos a tres semanas, incluyendo dos semanas después de la resolución
	Candidiasis UTI	50 a 200 mg diarios, PO, por dos a tres semanas
	Candidiasis vaginal	150 mg dosis única
	Candidiasis en trasplante de médula ósea	400 mg diarios, PO, por varios días antes y después del trasplante
	Meningitis criptococócica	400 mg iniciales seguidos por 200 mg, PO, una vez al día por 10 a 12 semanas
Flucitosina 5-fluorocitosina	Infecciones graves *Candida* *Criptococcus*	50 a 150 mg/kg en dosis divididas, PO, cada 6 h
Violeta de genciana	Candidiasis	Solución a 1 y 2% aplicada dos veces al día
Griseofulvina***	Tiña, *T. corporis, T. cruris, T. capitis, T. pedis*	500 mg/día, PO, micropresentación (330 a 375 mg/día, ultramicropresentación), 0.75 a 1 g, PO, micropresentación (660 a 750 mg ultrapresentación). El tratamiento es por 4 a 8 semanas; el tratamiento para las uñas de manos y pies debe ser de 4 a 6 meses
Haloprogina**	Infecciones dermatofíticas superficiales	Crema o solución a 1% aplicada libremente de manera tópica dos veces por día hasta por cuatro semanas
Itraconazol	Infecciones pulmonares y extrapulmonares (blastomicosis, histoplasmosis, aspergilosis)	200 a 400 mg diarios, PO, en dosis divididas hasta por varios meses
	Onicomicosis	200 mg, PO, diariamente por 12 semanas

CUADRO 42:2 Medicamentos efectivos en el tratamiento de infecciones micóticas (*continuación*)

MEDICAMENTO	USO*	DOSIS EN EL ADULTO
Ketoconazol	Blastomicosis, *Candidiasis* Micosis sistémicas	200 a 400 mg, PO por una a dos semanas Puede ser tratada hasta por seis meses
Miconazol* IV	*Candida* en la vejiga	200 mg IV diluidos (600 a 1 800 mg/día) en infusión en varias horas por una a 20 semanas
	Criptococcus	1 200 a 2 400 mg IV/día por tres a 12 semanas
	Coccidioidomicosis	1 800 a 3 600 mg/día IV por tres a 20 semanas
Miconazol*	Candidiasis cutánea, infección dermatofítica	Crema, polvo o aerosol a 2%, bid, hasta por dos semanas; champú dos veces por semana por cuatro semanas
Naftifina	Infecciones dermatofíticas superficiales	Crema a 1% aplicada una vez al día, gel a 1%, bid, hasta por cuatro semanas
Nistatina	Candidiasis intestinal, vulvovaginitis	500 000 a 1 000 000 de unidades, PO bid, incluyendo 48 horas después de la resolución del cuadro; 1 tableta (100 000 unidades) intravaginal por las noches por dos semanas
Oxiconazol	Infección dermatofítica	Crema o solución a 1%, bid, hasta por dos meses
Sulconazol	Infección dermatofítica	Crema o solución a 1%, bid, hasta por cuatro semanas
Terbinafina	Infecciones dermatofíticas, onicomicosis	Crema a 1%, bid, hasta por cuatro semanas; 250 mg diarios por seis semanas (uñas de los dedos) a 12 semanas (uñas de los pies)
Terconazol	Candidiasis, moniliasis vulvovaginal	Un supositorio (2.5 g) intravaginal al acostarse por tres días; crema a 0.4%, 0.8%, un aplicador (5 g) al acostarse por tres o siete días
Tioconazol	Candidiasis, moniliasis vulvovaginal	Ungüento vaginal a 6.5%; un aplicador al acostarse
Tolnaftato**	Infecciones dermatofíticas, tiña, pie de atleta	Crema, polvo, gel en aerosol líquido o solución a 1% aplicada de manera tópica dos veces al día hasta por seis semanas
Triacetin	Infecciones superficiales de la uña	Solución, crema, aerosol, tintura aplicada tres veces al día hasta por cuatro semanas; la tintura puede ser aplicada en las uñas hasta por cuatro semanas
Ácido undecilénico**	Pie de atleta, exantema del pañal	Polvo tópico o ungüento, aplicar libremente

Abreviaturas: UTI, infección del tracto urinario.
* No es una lista global de usos.
** Estas preparaciones se pueden obtener como medicamentos de venta libre al público.
*** Las dosis mencionadas son para formulaciones de micropresentación; estos productos también se encuentran disponibles en formulaciones de ultramicropresentación.
Nota: El itraconazol está contraindicado para uso concurrente con cisaprida (antiulceroso), astemizol y terfenadina (antihistamínicos antagonistas-H_1) debido a que han ocurrido trastornos graves del ritmo y la conducción cardiovascular que llevan a la muerte.
Nota: La FDA aprobó el primer producto de combinación en el tratamiento del HIV. El *combivir* es una sola tableta que contiene zidovudina (AZT) y 3TC (lamivudina).

clínicamente como septicemia, endocarditis e infecciones pulmonares y del tracto urinario. Los pacientes inmunocomprometidos pueden tener infecciones particularmente difíciles de eliminar en cualquier órgano o cavidad. Los agentes utilizados en el tratamiento de infecciones urinarias graves, como el miconazol IV, pueden requerir terapéutica concomitante para lograr una mejoría clínica.

La aplicación tópica, intravaginal, o ambas, de los medicamentos antimicóticos se indica para uso en infecciones micóticas superficiales de cuero cabelludo, piel, uñas y membranas mucosas. Aunque son efectivos, los medicamentos como la anfotericina B no se recomiendan para uso en condiciones en las que resulta suficiente la aplicación tópica. El riesgo de efectos adversos no garantiza el uso de tales agentes en lesiones micóticas significativas, pero menos graves.

Mecanismo de acción

Los medicamentos útiles en el tratamiento de infecciones micóticas sistémicas y la candidiasis se conocen como **fungicidas** (capaces de matar hongos). Los agentes (anfotericina B, ketoconazol, miconazol, itraconazol y nistatina) se unen a las membranas de los hongos y producen un cambio en la permeabilidad de la célula. Se cree que los medicamentos "azoles" interfieren en la síntesis de ergosterol, que es una sustancia esencial para la integridad de la membrana celular del hongo. Como resultado, los nutrientes esenciales y las sustancias inorgánicas (iones) se salen de la célula, causando la destrucción celular. Se cree que un medicamento como la flucitosina, que es 5-fluorocitosina, previene la multiplicación micótica al deteriorar la síntesis de DNA en las células micóticas; sin embargo, el mecanismo de acción no se conoce del todo.

Por lo general, las infecciones dermatofíticas se asocian a la proteína queratina. Un medicamento como la griseofulvina se une a la queratina y previene que el hongo invada el tejido. La griseofulvina se une a la queratina durante meses. A medida que la queratina infectada por el hongo se elimina, ésta es reemplazada por un tejido normal no afectado. La griseofulvina también se une a los constituyentes lípidos del hongo creciente activo, e inhibe la mitosis celular. Sin embargo, el efecto directo de la griseofulvina en las células micóticas permanece sin que aún se sepa por qué. Aun cuando la griseofulvina es un micos*tático*, la mayor parte de los otros medicamentos utilizados en las infecciones dermatofíticas son fungicidas.

Farmacocinética

Administración oral

La nistatina presenta poca o nula absorción después de que es administrada por vía oral. El medicamento no metabolizado se excreta en las heces. Esta limitación en el sitio de acción efectivo tiene ventajas en dos formas: 1) para el tratamiento de candidiasis intestinal, y 2) en el tratamiento de la mujer embarazada, debido a que el medicamento no afecta a los tejidos del feto. Junto con los derivados de imidazol y triazol, utilizados para infecciones importantes, la absorción de ketoconazol depende de la acidez del estómago para que se disuelva la tableta. Cualquier cosa que aumente el pH gástrico, como la comida o los antiácidos, alterará la absorción del ketoconazol. Una vez absorbido, se une de manera importante (99%) a la proteína plasmática, se metaboliza en el hígado y se excreta en la orina. Este medicamento ha probado ser útil en pacientes con disfunción renal, debido a que no es necesario un ajuste especial de la dosis.

Por otro lado, la administración del medicamento junto con la comida aumenta la absorción de la griseofulvina. Esto último se relaciona directamente con el contenido de grasa en la comida, ya que la griseofulvina es más soluble en grasa que en agua. Dado que los patrones de absorción pueden ser muy variables, las formulaciones disponibles de griseofulvina han sido diseñadas para mejorar la eficiencia de la superficie de contacto y absorción del estómago. La ultramicropresentación permite que más partículas estén en contacto con la superficie de absorción que la formulación de micropresentación convencional. Aunque esto signifique que con la ultramicropresentación se tome menos medicamento en cada dosis, en comparación con la formulación de micropresentación, no hay diferencias en los beneficios clínicos derivados de cada formulación.

La flucitosina se absorbe bien después de administración oral, no se une a las proteínas plasmáticas y se excreta sin ser metabolizada en la orina. Debido a su alta disponibilidad, este medicamento puede entrar al líquido cefalorraquídeo (LCR), lo cual puede ser una ventaja en el tratamiento del paciente. Junto con los medicamentos "azoles", el ketoconazol y el itraconazol se unen altamente a las proteínas plasmáticas (98%) y se metabolizan en el hígado. Estos medicamentos no se distribuyen por el sistema nervioso central (SNC); sin embargo, se logran concentraciones significativas en tejidos grasos. El fluconazol muestra absorción excelente y entra a una variedad de tejidos, incluyendo el LCR. La mayor parte se excreta por el riñón sin ser metabolizado.

Administración parenteral

Aunque la anfotericina B se une a las proteínas plasmáticas (95%), penetra a los tejidos inflamados para afectar la colonización micótica. Finalmente es excretada sin cambios en la orina. La anfotericina B está disponible en un sistema de entrega liposómica parenteral especial. Esta formulación prolonga la retención del medicamento a través de las

características liposolubles del vehículo liposómico, y se puede distribuir de manera diferente en los tejidos grasos. Produce el mismo espectro de actividad antimicótica que otras formulaciones previas a su excreción y puede ser detectada en la orina semanas después de que el tratamiento se ha suspendido. Se supone que esto confiere una ventaja de cobertura continua por algún lapso. El miconazol también se une de manera importante a las proteínas plasmáticas, se metaboliza en el hígado y se excreta en la orina. Aunque penetra algunos tejidos, no cruza hacia el LCR. Cuando el miconazol se necesita en el LCR, puede ser administrado por vía intratecal. Este medicamento se puede utilizar sin ajustes de dosis en pacientes con disfunción renal. La duración del tratamiento depende por lo general de la respuesta del paciente, las condiciones subyacentes y la naturaleza crónica de la infección. No es común que estos medicamentos deban ser continuados durante pocas semanas a varios meses.

Administración tópica

La administración tópica incluye la aplicación de cremas, lociones, ungüentos, tinturas, aerosoles y polvos a la superficie de la piel y membranas mucosas. Menos de 10% del medicamento activo se absorbe con la administración tópica. La absorción es menor de 1 a 5% para la mayor parte de estos antimicóticos, lo que permite un uso seguro en la mujer embarazada y puede ser recomendado durante el segundo y tercer trimestres. Como regla, los medicamentos antimicóticos tópicos se usan para tratar infecciones micóticas menos graves que ocurren en la población general. Sea para *Tinea pedis* o exantema por pañal, sólo son para uso externo. Virtualmente todos los medicamentos tópicos están disponibles para venta libre al público (OTC). Unos pocos están disponibles por prescripción y en OTC (clotrimazol, butaxonazol, miconazol), en tanto que la nistatina y el oxiconazol sólo se encuentran por prescripción. Muchos de estos agentes son antimicóticos de amplio espectro y pocos como el clioquinol también son antibacterianos. Estos productos pueden tener un solo agente antimicótico o contener múltiples medicamentos activos. Los ingredientes pueden incluir alcohol, emolientes y talco como vehículos o como agentes para el secado. Los productos combinados pueden contener también benzocaína, fenol, alquitrán, alcanfor, cloroxilenol y ácido salicílico. Éstos proporcionan aumento de la absorción, actividad antiséptica o disminución de la comezón cuando se aplican libremente en la superficie infectada. A excepción de la onicomicosis (infecciones de la uña), el tiempo de uso de los antimicóticos tópicos por lo general es menor a cuatro semanas. Si los síntomas no se resuelven dentro de este periodo, el paciente debe ser reevaluado por condiciones complicadas, así como utilizar un medicamento antimicótico más adecuado.

Efectos adversos

La nistatina es particularmente segura (no tóxica) en relación con otros medicamentos utilizados para infecciones micóticas graves. En dosis grandes, la nistatina oral se ha asociado ocasionalmente a diarrea, náuseas y vómito. Los otros medicamentos antimicóticos pueden producir dolor de cabeza, boca seca, náuseas, estreñimiento, gastritis, prurito, quemazón y eritema, además de sus efectos terapéuticos. Debido a que la nistatina y el miconazol han probado ser efectivos y seguros con la administración repetida, estos productos también se pueden encontrar como preparaciones en OTC. Se ha informado que la griseofulvina produce aumento de proteína en la orina (albuminuria), neuritis periférica y fotosensibilidad. La griseofulvina está contraindicada en pacientes con **porfiria** intermitente aguda e insuficiencia hepática, y no debe ser administrada durante el embarazo.

Durante el tratamiento, el itraconazol y la terbinafina pueden afectar el hígado, la médula ósea y los sistemas renales causando elevaciones de las enzimas hepáticas, creatinina o el nitrógeno ureico de la sangre (BUN), o cambios en la cuenta celular total y en el diferencial. De igual manera, la flucitosina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad renal y depresión de la médula ósea.

Por lo general, los pacientes son hospitalizados para recibir tratamiento con antimicóticos intravenosos. Los antimicóticos utilizados para el tratamiento de infecciones sistémicas se asocian a efectos adversos graves. Se ha informado que la anfotericina B, la flucitosina y el ketoconazol producen efectos adversos que incluyen disminución de la función renal (hipopotasemia y acidosis), insuficiencia hepática, elevación de la creatinina sérica y BUN, ataxia y tromboflebitis. Los pacientes que reciben estos medicamentos deben ser vigilados para detectar cualquier cambio hematológico o hepático. Más a menudo, sin embargo, los efectos adversos de los antimicóticos sistémicos incluyen náuseas, diarrea, cólicos abdominales, fiebre y dermatitis alérgica.

Contraindicaciones

La hipersensibilidad es la única contraindicación absoluta para todos los medicamentos antimicóticos, sin importar la vía de administración. Además, pocos medicamentos se han asociado a efectos adversos importantes específicos que moderan su uso en el embarazo, o en una combinación con medicamentos particulares. Tal es el caso de itraconazol y flucitosina; ambos produjeron cambios en el embrión o en el feto después de que fueron administrados en animales, lo cual prohíbe su uso durante el embarazo. Las mujeres activas sexualmente que están tomando itraconazol deben utilizar un método anticonceptivo efectivo hasta por dos meses después de que el tratamiento antimicótico se ha eliminado. En el tratamiento de la onicomicosis no se recomienda la terbinafina



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Instrucciones para el paciente

Infecciones micóticas graves

El tratamiento de las infecciones micóticas graves justifica la vigilancia estrecha de los signos vitales del paciente, incluyendo un electrocardiograma (ECG) para los problemas potenciales que implican la conducción cardiaca. La temperatura del paciente debe ser tomada a menudo durante las primeras 24 horas del tratamiento. Los exámenes periódicos de química sérica y hematológicos se justifican para vigilar elevaciones potenciales de la creatinina sérica (> 3 mg/dl) y BUN (> 40 mg/dl), lo que indica cambios en la función renal y hepática que pueden obligar a un ajuste en la dosis del antimicótico o a la suspensión del tratamiento. Para disminuir la ocurrencia de tromboflebitis, los catéteres implantados deben cambiarse a otros sitios, y se debe administrar heparina.

Infecciones micóticas no graves

El tratamiento de lesiones menos graves, aunque significativas, depende del cumplimiento del paciente y de la buena higiene para que se establezca una cura y se minimice la reinfección. Sin importar si se utilizan formulaciones orales o tópicas, los pacientes deben ser instruidos para que completen el tratamiento en su totalidad aun cuando los signos (piel partida, enrojecimiento) y síntomas (comezón, quemazón) hayan mejorado. Esto se indica para aquellas infecciones que requieren la continuación del tratamiento por dos semanas después de la resolución clínica.

Formulaciones tópicas

Las cremas, ungüentos, geles y lociones se adhieren a la piel y proporcionan un contacto óptimo con el área afectada. Antes de aplicar el medicamento, la piel siempre debe ser limpiada con jabón y agua y estar bien seca. Las manos deben lavarse minuciosamente después de aplicar el medicamento, debido al peligro de tocar de manera accidental los ojos, la boca o algún otro sitio donde se pueda depositar. Los antimicóticos tópicos sólo son para uso externo. La aplicación a las membranas mucosas causa irritación intensa, quemazón y comezón. La remoción del medicamento agresivo es imposible debido a la naturaleza aceitosa de sus emolientes.

Las áreas infectadas que están predispuestas a las condiciones húmedas, como pies, ingle y axila, pueden requerir formulaciones en polvo más que cremas o lociones. El polvo por lo general contiene talco o almidón de maíz, los cuales absorben la humedad y así el medicamento puede actuar. La ventaja de un ambiente más seco tiene que estar en equilibrio contra la necesidad de reaplicar el medicamento de manera más frecuente, debido a que el polvo no se mantiene en su lugar. Para el pie de atleta o la tiña crural, las áreas limpias deben ser cubiertas con telas de fibras limpias y naturales que permitan que el aire y la humedad se alejen de la piel. Esto quiere decir que hay que educar a los pacientes para utilizar calcetines de algodón, de preferencia de colores claros o blancos, cuando usen zapatos. Por favor ¡no use tenis o mocasines sin calcetines o calzoncillos de poliéster! Tales prendas, tan populares entre los adultos jóvenes, son excelentes para el crecimiento del hongo. Se debe fomentar en los pacientes que en ocasiones se cambien de calcetines más de una vez al día. No se deben utilizar vendajes oclusivos en vez de calcetines.

Decoloración

Con el uso, algunos productos pueden manchar la ropa, los blancos y otras telas. La anfotericina B y el clioquinol decoloran las telas y la piel, pero eso se quita con jabón. La violeta de genciana, aunque tiene un bonito color, mancha la tela de manera permanente. Aunque se aplique en áreas ulceradas, produce un patrón conocido como "tatuaje". Este efecto estético ha causado que la violeta de genciana, aunque sea efectiva, haya sido reemplazada por otros medicamentos tópicos.

Interacciones farmacológicas

Los medicamentos actuales deben ser revisados exhaustivamente para estar seguros de que el paciente no tome antiácidos, cimetidina u otros productos antiulcerosos que puedan disminuir la absorción del ketoconazol oral, el fluconazol o el itraconazol. Se debe indicar al paciente que tome estos medicamentos dos horas después de la dosis antimicótica.

Efectos adversos

Los pacientes que están usando ketoconazol deben ser alertados de que este medicamento puede producir dolor de cabeza, somnolencia y mareo, que puede alterar la coordinación y la concentración que se requieren para conducir, operar maquinaria y realizar tareas de destreza manual.

Los medicamentos orales como imidazol/triazol o la flucitosina pueden causar náuseas o irritación gastrointestinal después de tomarlos. Se debe fomentar en los pacientes que tomen estos medicamentos con las comidas, o que separen 15 o 30 minutos las tabletas o cápsulas ingeridas.

Uso intravaginal

La aplicación intravaginal del medicamento puede obligar al paciente a abstenerse de la actividad sexual, con el propósito de mantener un contacto suficiente del fármaco con la superficie infectada. Dependiendo de la naturaleza de la infección, la abstinencia debe garantizarse a lo largo del tratamiento (hasta cuatro semanas).

Los aplicadores intravaginales pueden ser diseñados para su reutilización. La información del producto que acompaña al medicamento especificará si se debe tirar el aplicador o utilizarlo de nuevo. A los pacientes se les debe informar que laven los aplicadores reutilizables con jabón y agua entre cada uso. La información verbal, dentro de lo posible, vale la pena, ya que algunos pacientes no pueden leer las instrucciones que se encuentran dentro de las cajas. Esto puede deberse a problemas de visión, confusión, dificultad para leer, o analfabetismo.

Notificar al médico

Los pacientes deben ser instruidos de notificar al médico si ocurren síntomas de exantema, comezón, ampollas o hinchazón, debido a que esto puede ser una señal de hipersensibilidad a los medicamentos antimicóticos. Si dichos síntomas caracterizan a la infección bajo tratamiento y persisten por más de dos o tres semanas, se debe avisar al médico. El cambio de medicamento, dosis o las posibles condiciones confusas deben garantizarse. El médico debe ser notificado de inmediato si ocurre dolor abdominal intenso, coloración amarilla de la piel o los ojos, orina oscura o diarrea mientras esté tomando ketoconazol, ya que esto puede indicar el desarrollo de ictericia.

Uso en el embarazo

En general, estos medicamentos están designados por la FDA como categoría B o C durante la gestación, ya que no han sido estudiados de manera adecuada en mujeres embarazadas. Junto con los medicamentos sistémicos, el uso seguro en el embarazo no se ha establecido en humanos. Sin embargo, hay situaciones en que su uso está claramente indicado y deben administrarse con precaución y vigilancia cercana a la paciente. Cuando se ha utilizado anfotericina B en la mujer embarazada, no ha ocurrido daño al feto. Aun cuando la absorción con la administración tópica es extremadamente baja, estos medicamentos se recomiendan sobre todo para uso en el segundo y tercer trimestres.

El itraconazol y la flucitosina han producido cambios en animales que indican que estos medicamentos no deben ser utilizados en mujeres embarazadas. Aquellas en edad reproductiva que reciben itraconazol deben ser instruidas sobre la utilización de un método anticonceptivo durante el tratamiento antimicótico. La anticoncepción efectiva debe ser claramente descrita a la paciente e incluir anticonceptivos orales o métodos de barrera. Las mujeres que resultan embarazadas mientras se encuentran en tratamiento con itraconazol o flucitosina deben notificarlo a su médico de inmediato para evaluación posterior y suspensión del tratamiento antimicótico.

La nistatina ha sido designada por la FDA como categoría A en el embarazo, debido a que no se ha encontrado evidencia de riesgo para el feto asociada al uso en el primero, segundo y tercer trimestres.

durante el embarazo. La razón es que estas infecciones necesitan a menudo varios meses de tratamiento continuo para lograr una cura, y la naturaleza de la infección permite que sea pospuesto hasta que el embarazo haya terminado.

El itraconazol y el fluconazol se han relacionado con arritmias ventriculares graves, bloqueo o prolongación de la conducción, lo que causa paro cardiaco y muerte en pacientes que de manera concurrente reciben astemizol, terfinadina o cisaprida. El itraconazol está especialmente contraindicado para uso de manera concomitante con estos medicamentos.

Enfermedades virales y fármacos antivirales

Influenza

Los virus de la gripe (p. ej., influenza asiática) afectan principalmente el tracto respiratorio alto (vías nasales y faringe) y el bajo (pulmones). El virus se disemina en las gotas esparcidas en el aire que provienen de un estornudo o de la tos de una persona infectada.

Las gotas inoculadas se inhalan en forma directa, o se transmiten por contacto cuando la persona no infectada lleva el virus a la boca o el tracto respiratorio de manera inadvertida (p. ej., chupar un lápiz, bolígrafos o dedos contaminados).

La influenza es una familia de virus de las categorías tipos A, B y C. La influenza A y B infecta a los humanos, aunque el huésped alterno para el tipo A con frecuencia sean algunas aves, pollos y cerdos, antes de la inoculación a humanos. Los brotes de influenza ocurren cada año en el hemisferio norte entre noviembre y abril (y mayo y octubre en el hemisferio sur), y coinciden con la temporada de invierno. Una ola de infección localizada confirmada por una gran incidencia (20%) en la población general se considera una epidemia. Las epidemias de influenza A comienzan de manera súbita y duran varios meses, en tanto que la ola de infección se disemina a través de la población y termina de manera abrupta tal como comenzó. En contraste, la influenza B es menos grave y más localizada; con frecuencia ocurre en escuelas y asilos. Cuando aparece un brote de influenza en el mundo, se considera que es "pandémica". Las pandemias, por ejemplo la influenza de 1918, que mató a 675 000 estadounidenses solamente (más de los que murieron en las dos guerras del siglo xx), son facilitadas por el transporte global, pero afortunadamente ocurren en un gran ciclo que dura 15 a 20 años. (Véase en Internet **www.pbs.org/wgbh/amex/influenza/maps** para una presentación ficticia de la epidemiología de la pandemia de influenza.)

Perfil clínico

En la población general (individuos relativamente sanos), los virus de la gripe por lo general producen dolor de cabeza, fiebre, fatiga intensa, tos seca, dolor muscular y sensibilidad de los ojos a la luz. La reacción a la infección casi siempre es leve a moderada, con inicio de los síntomas a las 24 a 72 horas de incubación y resolución después de un periodo corto de infección de siete a 14 días. La gripe y los síntomas que la acompañan no son los mismos que los de la constelación de síntomas que ocurren con los virus del "resfriado" (rinovirus). El perfil clínico del resfriado común difiere de la gripe en que el resfriado se desarrolla gradualmente, a lo largo de días, caracterizado por secreción nasal (rinorrea), congestión y estornudos. La fiebre (> 38.1°C) y los dolores musculares y articulares por lo general no se asocian a un resfriado.

El problema con la gripe, especialmente en niños y pacientes mayores, es que las complicaciones secundarias, como infecciones bacterianas, otitis media y bronquitis prolongan la duración de la enfermedad, a pesar del tratamiento. Más aún, en ancianos y enfermos crónicos, los mismos virus de la gripe pueden producir una infección más difícil o más intensa, como la neumonía. Debido a que los sistemas inmunes de estos pacientes por lo común son menos competentes para combatir la infección, pueden ocurrir reacciones graves, como deshidratación, convulsiones y la muerte.

Exposición viral e inmunidad

Durante la niñez se contraen muchas enfermedades virales, como varicela, sarampión y paperas. En general, estas enfermedades ocurren sólo una vez debido a que los anticuerpos que se producen protegen de la reinfección. Esta protección se conoce como **inmunidad adquirida**. La **inmunidad** también puede ser adquirida sin padecer la enfermedad mediante la vacunación. Por ejemplo, con virus como viruela y polio, la vacunación expone a los individuos a un virus igual, aunque débil (atenuado), que estimula la producción de anticuerpos sin producir los síntomas de la enfermedad.

Vacuna de la influenza

Se dispone de una vacuna para la influenza que se formula cada año para que contenga cepas del virus que se espera produzca la gripe en la población el invierno siguiente. Los virus crecen en huevos de gallina altamente purificados. Por lo regular se incluyen tres cepas de virus en la vacuna, dos del tipo A y una del tipo B. Para que sean óptimamente efectivas, en Estados Unidos las vacunas se administran cada año, entre octubre y la mitad de noviembre. Después de una dosis de inyección intramuscular se inicia la producción de anticuerpos y continúa por un periodo de dos semanas, justo a tiempo para el inicio de la temporada de gripe. La inmunidad conferida por la respuesta de los anticuerpos es efectiva sólo para las cepas contenidas en la vacuna. En ocasiones, a pesar de la vacunación, la población sucumbe a la ola de influenza o sufre un curso más intenso que el esperado. Esto puede ocurrir debido a que la cepa del virus (en la forma salvaje) cambió su naturaleza antigénica durante el año en que la vacuna estuvo en producción. Como resultado, los anticuerpos producidos de la vacunación ya no reconocen el virus salvaje en la infección.

Sin importar la variabilidad de su efectividad, los Centros para el Control de Enfermedades recomiendan la vacunación para personas de más de seis meses de edad que están en riesgo de padecer complicaciones de la gripe o que están en posición de transmitir el virus a pacientes de alto riesgo (trabajadores de la salud o miembros de casas de asilo). La población de alto riesgo incluye

personas de más de 65 años, ancianos frágiles, residentes de asilos o casas de cuidado, y adultos y niños con enfermedades pulmonares crónicas (asma, COPD), cardiovasculares o aquellos que están inmunosuprimidos, tienen HIV o requieren hospitalización. Otros grupos de alto riesgo incluyen mujeres que están en su segundo o tercer trimestre del embarazo durante la temporada de gripe y niños que requieren tratamiento de largo plazo con aspirina (salicilatos) (es decir, en riesgo de **síndrome de Reye**).

La vacunación en adultos jóvenes previene o minimiza los síntomas clínicos de la gripe en un porcentaje de efectividad mayor de 90%. La vacunación se recomienda para que los individuos sanos minimicen la incidencia de enfermedad febril del tracto respiratorio superior, y para reducir la carga económica de los días de trabajo perdido y sueldos, merma de productividad y visitas a los trabajadores de la salud.

La reacción adversa más común a la vacunación consiste en enrojecimiento en el lugar de la inyección; sin embargo, puede ocurrir fiebre leve y mialgia. Aunque las reacciones de hipersensibilidad como urticaria o anafilaxis sistémica son raras, la vacuna de influenza nunca se debe administrar a personas con historia de alergia al huevo.

Herpes

La familia de los virus del *Herpes* incluye al *Herpes simple* (tipos 1 y 2) y al *Herpes* (*varicela*) *zoster*. El *Herpes simple* tipo 1 es responsable de producir lesiones inocuas en la piel, aunque molestas, conocidas como aftas febriles, o el mismo virus también puede producir encefalitis y cambios graves en el ojo, que pueden llevar a ceguera (queratitis y desgarre corneal). El *Herpes simple* tipo 2 se asocia a infecciones genitales en el adulto e infecciones neonatales (generalizadas), en tanto que el *Herpes zoster* causa inflamación de las raíces nerviosas, lo que da lugar a dolor intenso. En adultos, el *Herpes zoster* (el mismo virus que causa la varicela) produce lesiones en la superficie de la piel conocidas como "herpes".

Todas estas enfermedades virales se caracterizan por su alta incidencia de recurrencia, tanto por la exposición de la temporada (gripe) o debido a que el virus permanece dentro del tejido humano por años (*Herpes zoster*). Aunque los ancianos y los pacientes inmunocomprometidos pueden morir por las complicaciones asociadas a la gripe, la mayoría de la gente que ha estado expuesta a ésta, o a los virus del *Herpes,* sobrevive a los ataques de temporada debido a que los síntomas clínicos son autolimitantes. Sin embargo, *este no es el caso con el HIV*.

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

Incidencia de infección

Hoy en día, una de las enfermedades por virus más notoria es el **síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)**, causado por el virus de la inmunodeficiencia humana **(HIV)**. La dispersión de esta enfermedad continúa en escalada en todo el mundo y más de 50 000 nuevas infecciones ocurren cada año en Estados Unidos. El virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (HIV/SIDA) es la causa líder de muerte entre los adultos jóvenes en Estados Unidos, y en la actualidad está alcanzando a gente más joven cada año. Más de 80% de la población que desarrolla SIDA ha muerto dentro de los 10 años al momento del diagnóstico. En 1995, una de cada cuatro infecciones ocurrió en alguien menor de 21 años de edad. La incidencia entre los varones ha declinado ligeramente desde que el HIV fue identificado por primera vez en 1981; sin embargo, la incidencia en mujeres continúa aumentando. El virus se transmite por contacto sexual, por vía perinatal de una madre infectada al neonato, por sangre infectada durante la transfusión o inyección hacia el torrente sanguíneo debido al uso de drogas IV. Entre todos los casos de SIDA de mujeres en Estados Unidos, casi la mitad son consecuencia del uso de drogas IV. Afortunadamente, las medidas para proteger contra la contaminación a los bancos de sangre han sido exitosas, y virtualmente se ha podido eliminar esta vía de infección. Aunque la vía de transmisión varía entre las comunidades, más de 95% de las infecciones por HIV hoy en día ocurre por transmisión sexual, por infección con aguja contaminada, o por ambos casos.

Perfil clínico

Después de la exposición al virus, una persona puede resultar positiva a la prueba de HIV. Esto sólo indica que en algún momento fue infectada por el virus, pero no es ninguna predicción de lo que el virus está haciendo en este momento. El curso típico de la infección se caracteriza por una enfermedad clínica aguda que varía en gravedad, seguida de un periodo prolongado de latencia clínica. Por lo tanto, el individuo afectado puede permanecer por años (tres a 10) sin signos o síntomas asociados a la infección activa. Durante el periodo de latencia clínica, el virus es activo dentro del huésped, y prepara las condiciones para la progresión al SIDA. Sólo 5 a 10% de las personas infectadas por el HIV permanecen asintomáticas 10 años después de la infección inicial. Aunque todavía se utilizan en discusiones, los términos *complejo relacionado con el SIDA* (*ARC*) y *SIDA* no reflejan de manera precisa

la etapa de infección. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), de Atlanta, han revisado la clasificación de la infección de HIV para incluir las enfermedades que definen al SIDA y la presentación de categorías críticas de linfocitos T (véase cuadro 42:3). Aun durante el periodo clínico asintomático silencioso, el HIV se mantiene muy ocupado reproduciéndose e induciendo la muerte de linfocitos T CD4. El defecto clínico más significativo que caracteriza al SIDA es la depleción profunda de linfocitos T. Los pacientes son vigilados para cuenta total de células CD4, debido a que estas cifras reflejan

CUADRO 42:3

Clasificación de las infecciones por HIV y enfermedades que definen al SIDA de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC)

CATEGORÍAS	DEFINICIÓN
Linfocitos CD4	
Categoría 1	> 500 células/mm^3
Categoría 2	200 a 499 células/mm^3
Categoría 3	< 200 células/mm^3
Infección clínica por HIV	
Categoría A Presencia de uno o más	Infección asintomática por HIV Linfadenopatía persistente generalizada Infección por HIV aguda (primaria) Cumple al menos uno de los siguientes:
Categoría B Condiciones sintomáticas en un adulto o adolescente infectado por HIV	1: Condiciones que son atribuidas al HIV o son indicativas de un defecto en la inmunidad mediada por células 2: Condiciones que el médico considera que tienen un curso clínico o requieren el manejo de infecciones complicadas por HIV, como* candidiasis orofaríngea (algodoncillo), displasia cervical Fiebre o diarrea > 1 mes Púrpura trombocitopénica idiopática Enfermedad inflamatoria pélvica Neuropatía periférica
Categoría C SIDA/enfermedades definidas por el SIDA	Incluye estas condiciones clínicas: Candidiasis de bronquios, tráquea y pulmones Candidiasis esofágica Cáncer cervical invasivo Linfocitos CD4 < 14% Criptococosis diseminada o extrapulmonar Criptosporidiasis crónica intestinal Enfermedad por citomegalovirus (fuera de hígado, bazo o ganglios) Retinitis por citomegalovirus (pérdida de la visión) Encefalopatía relacionada con HIV *Herpes simple*: úlceras crónicas Histoplasmosis diseminada Isosoriasis crónica intestinal Sarcoma de Kaposi Linfoma de Burkitt o inmunoblástico Linfoma primario o del cerebro Complejo *Mycobacterium avium* *Mycobacterium tuberculosis* Neumonía por *Pneumocystis carinii* Neumonía recurrente Leucoencefalopatía multifocal progresiva Septicemia recurrente por *Salmonella* Toxoplasmosis cerebral Síndrome de desgaste debido a HIV

* No es una lista global de condiciones.

los linfocitos T disponibles para combatir otras infecciones. Algunas evidencias sugieren que las células CD4 pueden ser un camino para cuantificar la actividad viral (carga viral) en el futuro cercano. Los signos y síntomas que aparecen en pacientes con infección por HIV, incluso antes de la expresión completa de las enfermedades que definen al SIDA, se presentan en el cuadro 42:4.

El HIV y la competencia del sistema inmune

El HIV (virus de la inmunodeficiencia humana) ha creado un impacto negativo significativo en la salud de los adultos jóvenes, debido a que no hay inmunidad adquirida o vacuna que pueda prevenir o interrumpir los efectos devastadores de la infección crónica. El HIV es significativamente diferente de las otras infecciones virales antes mencionadas. La protección de la reinfección es conferida por el desenlace final del proceso de infección-muerte. El HIV ataca al centro del sistema inmune, mediado por células (linfocitos), por lo que el huésped humano es progresivamente **inmunosuprimido** y no puede combatir la enfermedad. Como resultado, los pacientes se vuelven susceptibles a infecciones múltiples, como candidiasis, neumonía, tuberculosis y toxoplasmosis. Debido a que estos pacientes son incapaces de combatir eficientemente la infección, siempre están susceptibles a los **microorganismos oportunistas**. El sistema inmune incompetente, específicamente un deterioro de la inmunidad mediada por células, permite el desarrollo de cánceres secundarios, como el sarcoma de Kaposi, el linfoma no Hodgkin o el linfoma primario del cerebro. Se encuentran en desarrollo varias vacunas de HIV, efectivas en modelos animales pero que no han demostrado serlo en humanos. Aunque los pacientes con SIDA toman una variedad tremenda de medicamentos durante la progresión de la(s) enfermedad(es), virtualmente todos estos fármacos están dirigidos a erradicar los microorganismos patógenos (antibióticos) o aliviar los síntomas de las enfermedades que definen al SIDA.

CUADRO 42:4

Signos y síntomas en pacientes con infección por HIV

- Estado mental alterado
- Adenopatía
- Tos
- Dificultad para deglutir
- Diarrea
- Fiebre
- Fatiga
- Dolor de cabeza
- Adormecimiento
- Lesiones orales
- Lesiones retinianas
- Dificultad para respirar
- Lesiones en la piel
- Sudación
- Pérdida de peso
- Cambios en la visión
- Debilidad

Propagación de los virus

A diferencia de otros microorganismos, los virus son totalmente dependientes del sistema metabólico de las células del huésped. Para que se puedan multiplicar, los virus deben entrar en el núcleo de la célula. Los virus tienen proteínas de superficie (p. ej., hemaglutininas) que les permiten adherirse a la membrana de la célula del huésped uniéndose a estructuras especializadas llamadas receptores. Después de ensamblarse a las células, inyectan su nucleoproteína (ácido desoxirribonucleico [DNA] o ácido ribonucleico [RNA]) en las células. Las nucleoproteínas virales dirigen la producción de más partículas de virus utilizando las sustancias (DNA del huésped, aminoácidos, enzimas, bases y iones) en las células; por lo tanto, las células se vuelven eficientes fábricas productoras de nuevos virus. Periódicamente, las células son orilladas a romperse, se expulsan nuevos virus hacia la circulación y se infectan más células huésped.

Se han hecho intentos para sintetizar medicamentos que detengan la infección después de que se han desarrollado los síntomas. El objetivo del tratamiento es destruir los microorganismos y disminuir la gravedad y duración de la infección. Ya que los virus se encuentran tan estrechamente implicados en las células, es difícil encontrar un medicamento que mate a los virus sin destruir a las células huésped. Sin importar la naturaleza letal del HIV, es de sorprender saber que, fuera de la célula, el HIV es un virus "frágil". Cuando se deja fuera del tejido vivo, el cloro casero es suficiente para matarlo.

Éste es el desinfectante recomendado cuando se limpia o se trapea una superficie que ha sido expuesta a fluidos que contienen HIV (por ejemplo, sangre infectada derramada en un contenedor).

Fármacos antivirales

Mecanismo de acción

En teoría, la actividad viral puede ser interrumpida al inhibir la fijación inicial del virus a las células humanas del huésped mediante inyección de contenidos virales hacia la célula del huésped, enzimas que transcriben o sintetizan proteínas virales y virus que se dispersan a la circulación para reinfectar otras células. Dos de estas vías (unión del virus e interferencia con la transcripción o síntesis de proteína viral) han probado beneficios en el desarrollo de medicamentos antivirales.

El comentario siguiente acerca del mecanismo de acción y sitio del medicamento antiviral puede parecer confuso, debido a que no hay términos simples para las nucleoproteínas, y los nombres de los medicamentos actuales suenan todos de manera parecida. ¡No se desanime! Recuerde que para los virus en discusión (HSV, HIV, citomegalovirus [CMV]), los medicamentos antivirales son efectivos, debido a que bloquean la fijación del virus a las células humanas o desbaratan las proteínas virales en la transcripción o la síntesis.

Inhibición de la penetración celular

La amantadina previene que el virus asiático (A2) que causa la influenza penetre en las células humanas y libere DNA viral hacia la célula. Cuando se da de manera profiláctica (dentro de las 20 primeras horas a la exposición de la gripe), reduce la gravedad de la infección. No tiene efecto en otras infecciones virales, incluyendo otras cepas de la gripe. Por lo tanto, el medicamento por lo general se recomienda sólo en pacientes de alto riesgo (enfermos crónicos, lactantes y ancianos) que pueden sufrir en mayor medida un ataque de influenza.

En contraste, se espera que los inhibidores de la neuraminidasa, el nuevo grupo de medicamentos antiinfluenza, tenga un amplio margen de efectividad antiviral terapéutica. Los medicamentos de esta clase incluyen el oseltamivir y el zanamivir. La neuraminidasa y la hemaglutinina están presentes en la superficie de *todos* los virus de la influenza. La hemaglutinina es responsable de la unión de los virus a la membrana celular del huésped al adherirse a moléculas ácidas siálicas (compuestos de glucoproteínas y mucoproteínas) e inducir la penetración celular. Después de la reproducción, a medida que emergen de las células fragmentadas, las clonas virales se cubren con ácido siálico. Durante el éxodo, la neuraminidasa en la superficie de los clones virales libera las conexiones del ácido siálico. Este paso crítico afecta (incrementa) la patogenicidad viral, debido a que libera a la hemaglutinina de la unión a nuevas moléculas de ácido siálico en las siguientes células huésped por invadir (y no con los virus cubiertos con ácido siálico).

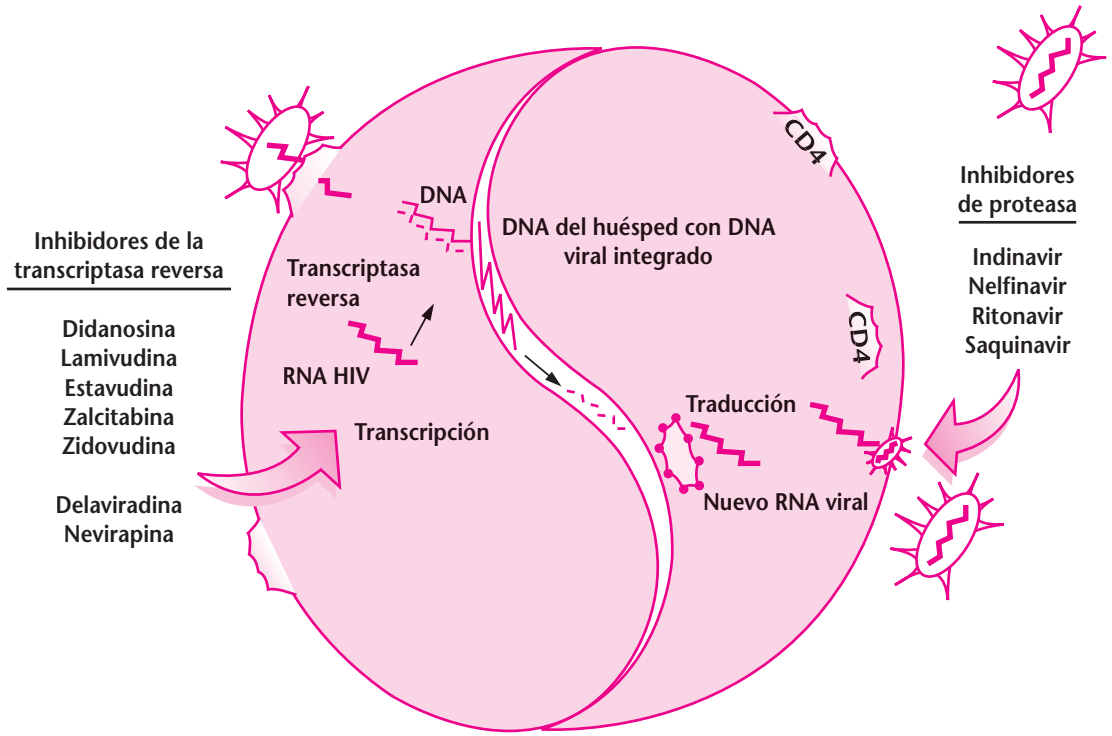
Los inhibidores de la neuraminidasa se designan como análogos de ácido siálico, por lo que el medicamento se une de preferencia a la proteína de superficie del virus, pero no puede ser liberada por la acción enzimática de la neuraminidasa. Como resultado, el medicamento unido al ácido siálico causa que los virus se agreguen y se agrupen, pegándose unos a otros: el medicamento ácido siálico a la nueva hemaglutinina viral. Al final, la célula huésped es inhibida y la infección (patogenicidad) es disminuida debido a que el "coágulo viral" no puede ser liberado de la célula, y es incapaz de conectar con los receptores de las células huésped. Ya que el sitio de unión del ácido siálico es el mismo para todas las cepas del virus de influenza, se espera que los inhibidores de la neuraminidasa ofrezcan una gran ventaja terapéutica en el tratamiento de la influenza.

Transcripción de las proteínas virales

Otros medicamentos antivirales interfieren en uno o más sitios de actividad enzimática viral. Por ejemplo, la infección por HIV se inicia cuando el virus se une a un grupo selecto de células sanguíneas blancas, conocidas como linfocitos T, células T ayudadoras o linfocitos CD4 positivos. El virus de la inmunodeficiencia humana preferentemente se adhiere a una glucoproteína, conocida como CD4, presente en las membranas de los linfocitos y de algunos macrófagos. Se cree que después de esta fusión de la capa viral externa (cubierta lipídica), los contenidos internos del virus entran al citoplasma del linfocito humano. El HIV es un retrovirus, lo cual quiere decir que utiliza su cadena de RNA sencilla para manipular al DNA del huésped y hacer más retrovirus. Para hacer esto, se requiere una enzima específica conocida como transcriptasa reversa (*reverse transcriptase,* RT). Por último, el nuevo DNA codificado viral producido entra al núcleo humano y así puede empezar la producción de nuevos virus. Como los nuevos virus se dispersan en el citoplasma y conocen otras células T ayudadoras ocurre la reinfección.

Aunque otras células además de los linfocitos T pueden ser alcanzadas por el virus, por ejemplo, *Herpes* (tejido nervioso), citomegalovirus (CMV; retina, hígado, pulmón), o virus de influenza (tracto respiratorio), la vía de acceso al núcleo de la célula huésped y la propagación de los virus es similar. Esto se ilustra de manera simple en la figura 42:1.

FIGURA 42:1 Propagación del HIV y sitios de acción de los medicamentos



Inhibidores de la transcripción o síntesis de HIV, CMV, HSV

Los **nucleósidos** son moléculas que contienen bases de purina o pirimidina con azúcar. Los nucleósidos son los bloques de construcción fundamentales del RNA y del DNA. Los medicamentos antivirales como aciclovir, idoxiuridina, vidarabina y trifluridina son análogos de purinas y pirimidinas que se incorporan al DNA viral y afectan la síntesis de proteína viral. Como resultado, los virus nuevos que se forman no pueden funcionar de manera adecuada. La reproducción viral disminuye y la infección se reduce.

Los análogos de los nucleósidos, como cidofovir, didanosine, lamivudina, ganciclovir, estavudina, zalcitabina y zidovudina son reconocidos durante el proceso sintético e incorporados al nuevo DNA viral dirigido. Sin embargo, debido a que el análogo es una "base falsa" (no es la "pareja correcta" que permita la síntesis para continuar), la cadena de DNA es terminada en el punto en que el medicamento se incorporó. Estos fármacos inhiben de manera efectiva la síntesis de DNA viral y en el HIV, la RT es inhibida.

La transcriptasa reversa también puede ser inhibida por los medicamentos que no son nucleósidos (no nucleósidos), como delavirdina y nevirapina. Los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleótidos (NNRTI) se unen directamente a la enzima RT y bloquean la síntesis de DNA sin dañar la actividad del DNA humano.

Los nuevos medicamentos anti HIV, indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir, inhiben la proteasa del HIV. Ésta es una enzima esencial para la producción de otras proteínas virales que crean nuevas infecciones. La ventaja de estos medicamentos es que los nuevos virus no pueden infectar más linfocitos. El sitio y mecanismo de acción son removidos de la actividad de la RT, por lo que el tratamiento combinado reduce de manera efectiva el número de virus en la circulación (viremia).

Resistencia a la terapéutica antiviral

Aunque todos estos mecanismos detienen la reproducción viral, no curan las enfermedades virales. En especial en el SIDA/HIV, el curso de la enfermedad se retrasa pero no es reversible. La principal razón por la que la farmacoterapia no resulta en curación es que el HIV muta rápidamente en un organismo resistente a los medicamentos. El virus de la inmunodeficiencia adquirida se reproduce de manera tan frecuente y en números tan grandes (carga viral) que las mutaciones ocurren en proteínas virales que son clínicamente significativas. Las mutaciones son errores que suceden de manera accidental durante la reproducción del material genético viral. Cuando este error sucede en la codificación para enzimas del HIV, como proteasa

o RT, los medicamentos que inhiben estas enzimas no pueden reconocer a la enzima mutante. Por lo tanto, el virus con el material genético mutado no es afectado por el tratamiento farmacológico y continúa infectando más células del huésped, al tiempo que reproduce más HIV con propiedades resistentes. (Ir a la actividad de Internet al final de este capítulo para los vínculos de resistencia antiviral y tratamientos.) A pesar de la incapacidad para curar la enfermedad, cada nueva clase de medicamentos permite una mejoría sustancial en el manejo del herpes o del SIDA, en tanto se dispone de una vacuna.

La resistencia (vacuna ineficaz) también sucede con la influenza, principalmente con la influenza tipo A. Durante el proceso de reproducción, el virus es capaz de hacer cambios sutiles en sus proteínas de superficie, por lo que los anticuerpos específicos a la bioquímica anterior no pueden reconocer completamente al virus para poder inactivarlo. Los pequeños cambios en las proteínas de superficie virales se conocen como **movimiento antigénico** y causan disminución de la efectividad de la vacuna. Cuando el virus sufre un cambio mayor en sus proteínas de superficie, como la hemaglutinina y la neuraminidasa, se considera un **cambio antigénico**. Esto puede obliterar el reconocimiento antigénico y ha mostrado que reduce la efectividad farmacológica antiviral de los inhibidores de la neuraminidasa en experimentos de laboratorio.

Indicaciones clínicas

Virus del herpes simple (HSV)

Los medicamentos disponibles en Estados Unidos tienen actividad antiviral selectiva, lo cual quiere decir que son efectivos contra un virus específico. En ocasiones, estos medicamentos pueden tener actividad contra dos virus. La idoxiuridina, la vidarabina y la trifluridina se utilizan en el tratamiento de las infecciones del ojo, queratoconjuntivitis y queratitis epitelial por *Herpes simple*. Estos compuestos pueden ser aplicados de manera tópica (instilación ocular) para el tratamiento de infecciones virales agudas de la córnea y la conjuntiva. El aciclovir (*Zovirax*) está aprobado para el tratamiento de las infecciones cutáneas y genitales por *Herpes*; también se utiliza para tratar infecciones por *Herpes* y CMV que ocurren después de trasplante de médula ósea o renal. El valaciclovir es un análogo del aciclovir que rápidamente es convertido a aciclovir en los tejidos.

Citomegalovirus (CMV)

Cidofovir, foscarnet y ganciclovir están aprobados para su uso en el tratamiento de retinitis por CMV en pacientes con SIDA, enfermedad por CMV en receptores de trasplante e infecciones por HSV resistentes a aciclovir. El citomegalovirus es un miembro del grupo *Herpes* de virus. En pacientes susceptibles de cualquier edad, el CMV puede causar hepatitis y encefalitis. La exposición durante el embarazo puede causar aborto o daño cerebral grave en los recién nacidos.

Influenza

La amantadina y la rimantadina se utilizan de manera profiláctica para disminuir los ataques de influenza, específicamente el virus de influenza A, en grupos susceptibles. Éstos incluyen a los ancianos, pacientes inmunocomprometidos y pacientes con enfermedades crónicas que predisponen a la infección.

Debido al espectro limitado de actividad antiviral, estos medicamentos se dan a menudo además de la vacunación durante la temporada de gripe. El zanamivir y el oseltamivir están aprobados por la FDA para el tratamiento de influenza no complicada (cualquier cepa de influenza tipo A o B) en adultos que han estado asintomáticos por menos de tres días. Estos medicamentos no son sustitutos de la vacunación anual y son compatibles como terapéutica adjunta con la vacunación.

Virus sincitial respiratorio (RSV)

Este virus causa bronquitis intensa y neumonía en lactantes y niños, lo que a menudo conduce a la muerte. Aunque el virus se asemeja a la influenza, responde al tratamiento como un microorganismo único. La ribavirina se usa en el tratamiento de infecciones respiratorias bajas intensas inducidas por RSV en niños hospitalizados. Aunque la ribavirina también se ha utilizado en el tratamiento de la influenza A y B, no ha sido aprobada en adultos para este uso.

Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)

Recientemente se ha aprobado un número significativo de medicamentos para el manejo de la infección por HIV. Estos fármacos están indicados para el tratamiento de la infección avanzada y no están aprobados para profilaxis. La frecuencia de la mutación viral causa resistencia al medicamento y respuesta clínica deficiente. A excepción de los agentes nuevos, no se recomienda la monoterapia. Entre los medicamentos usados contra el HIV están didanosina, indinavir, nelfinavir, saquinavir, zalcitabina y zidovudina. En el cuadro 42:5 se muestran los medicamentos disponibles para HIV.

CUADRO 42:5 Medicamentos efectivos en el tratamiento de infecciones virales

MEDICAMENTO	BASE DE PURINA O PIRIMIDINA	RESULTADO	USO	DOSIS EN EL ADULTO
Amantadina	—	Inhibe la liberación de DNA viral en las células huésped	Enfermedad del tracto respiratorio por influenza A	200 mg PO diariamente como dosis única o 100 mg bid* al menos por 10 días
Rimantadina	—	Inhibe la replicación viral temprana quitando la cubierta del virus	Enfermedad del tracto respiratorio por influenza A	100 mg PO bid* por siete días
Cidofovir	—	Inhibe la síntesis de DNA viral	Retinitis por CMV	5 mg/kg IV cada 12 h por 14 a 21 días
Foscarnet	—	Inhibe la replicación viral	Retinitis por CMV	90 mg/kg en infusión IV controlada (1 a 2 h) cada 12 h o 60 mg/kg en infusión IV en una hora cada 8 h por 2 a 3 semanas
Ganciclovir	2′-desoxiguanosina	Inhibe la síntesis de DNA viral	Retinitis por CMV Enfermedad por CMV	5 mg/kg en infusión IV* en una hora cada 12 h por 14 a 21 días o 1 000 mg PO tid con la comida o 500 mg PO seis veces al día
Ribavirina	—	Mecanismo desconocido	Infecciones graves del tracto respiratorio bajo en lactantes y niños pequeños por virus sincitial respiratorio	20 mg/ml en aerosol por 12 a 18 h al día por 3 a 7 días
Aciclovir**	Acicloguanosina	Inhibe la replicación de DNA viral	Herpes genital inicial Herpes genital crónico *Herpes zoster* Varicela	200 mg PO* cada 4 h por 10 días, 400 mg PO* bid hasta por 12 meses; 800 mg PO cada 4 h por 7 a 10 días, 20 mg/kg qid por cinco días
Famciclovir	Penciclovir	Inhibe la replicación de DNA viral	Herpes genital recurrente *Herpes zoster*	125 mg PO bid por 5 días 500 mg PO cada 8 h/7 días
Idoxiuridina	5′-yodo-2′-desoxiuridina	Inhibe la síntesis de DNA viral al bloquear la incorporación de timidina	Queratitis por *herpes simple*	1 gota en cada ojo infectado cada hora durante el día y cada dos horas por la noche
Trifluridina	Trifluorotimidina	Interfiere con la síntesis de DNA viral	*Herpes simple* 1 y 2, queratoconjuntivitis, queratitis	1 gota en cada ojo infectado cada 2 h sin exceder 9 gotas/día hasta por siete días
Valaciclovir	Análogo de aciclovir	Inhibe la replicación de DNA viral	Herpes genital recurrente	500 mg PO dos veces al día* por cinco días
Vidarabina	Acicloguanosina	Inhibe la enzima del DNA viral (DNA polimerasa)	*Herpes zoster* Queratoconjuntivitis por *herpes simple,* queratitis	1 g PO tid* por siete días 0.5 pulg de ungüento en cada ojo infectado cada 3 h sin exceder cinco aplicaciones por día hasta por siete días

(*continúa*)

CUADRO 42:5 Medicamentos efectivos en el tratamiento de infecciones virales (*continuación*)

MEDICAMENTO	BASE DE PURINA O PIRIMIDINA	RESULTADO	USO	DOSIS EN EL ADULTO
Didanosina	Dideoxinosina	Inhibe la replicación del DNA viral al interferir con la transcriptasa reversa viral	Infección avanzada por HIV	200 mg PO bid tableta (250 mg polvo) > 60 kg de peso corporal*
Delavirdina	—	Inhibe la replicación del DNA viral al interferir con la transcriptasa reversa viral	Infección avanzada por HIV	400 mg PO tid en combinación con análogos de nucleósidos
Indinavir	—	Inhibe la proteasa del HIV	Infección por HIV	800 mg PO cada 8 h
Lamivudina	2′-deoxi-3'-tiacitidina	Inhibe la replicación del DNA viral al interferir con la transcriptasa reversa viral	Infección por HIV	150 mg PO bid* en combinación con zidovudina
Nelfinavir	—	Inhibe la proteasa del HIV	Infección por HIV	750 mg PO tid en combinación con análogos de nucleósidos hasta por 24 semanas
Nevirapina	—	Inhibe la replicación del DNA viral por infección		200 mg PO bid en combinación con análogos de nucleósidos
Ritonavir	—	Inhibe la proteasa del HIV	Infección por HIV	600 mg PO bid
Saquinavir	—	Inhibe la proteasa del HIV	Infección avanzada por HIV	200 mg PO tid en combinación con análogos de nucleósidos
Estavudina	2′,3′-didehidro-3′-deoxitimidina	Inhibe la replicación del DNA viral al interferir con la transcriptasa reversa viral	Infección avanzada por HIV	40 mg PO bid (< 60 kg de peso corporal, 30 mg)*
Zalcitabina	2′,3′-dideoxicitidina	Inhibe la replicación del DNA viral al interferir con la transcriptasa reversa viral	Infección avanzada por HIV	0.75 mg PO* cada 8 h
Zidovudina**	Azidotimidina (AZT)	Inhibe la replicación del DNA viral al interferir con la transcriptasa reversa viral	Infección por HIV en pacientes con evidencia de inmunidad alterada	100 mg PO cada 4 h hasta 600 mg al día

* Las dosis se ajustan para el peso corporal o la depuración de creatinina.
** Las formulaciones en inyección también se encuentran disponibles.

Administración y farmacocinética

Todos los medicamentos antivirales presentados en este capítulo, a excepción de los usados contra el CMV y el herpes oftálmico, están disponibles como formulaciones orales. Esto facilita el cumplimiento del paciente al tratamiento, en particular porque el tratamiento del herpes genital recurrente y el HIV pueden ser de muchos meses a toda la vida. En general, estos medicamentos son bien absorbidos después de la administración oral, y alcanzan niveles sanguíneos pico del medicamento en 1 a 2 horas, son metabolizados hasta cierto punto y excretados en la orina. El zanamivir es un polvo seco que se administra a través de un nebulizador. El medicamento se distribuye a la faringe y el árbol traqueobronquial bajo para inicio de acción inmediato.

Absorción

La mayor parte de los medicamentos presentados en este capítulo son absorbidos como el agente antiviral activo. Unos pocos, sin embargo, deben ser convertidos a la forma activa. El oseltamivir, que no tiene actividad antiviral, es rápidamente absorbido, y después de la administración oral es convertido en el hígado al inhibidor de neuraminidasa activo. De igual manera, el famciclovir y el valaciclovir son metabolizados al componente antiherpes activo penciclovir y aciclovir, respectivamente. Otros pocos medicamentos antivirales presentan problemas específicos que deben ser solventados para lograr en los tejidos concentraciones terapéuticas.

Los inhibidores del HIV, indinavir, ganciclovir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y didanosina se ven afectados con la dosificación oral por la presencia de comida o cambios en el pH gástrico. La comida disminuye la absorción y biodisponibilidad del indinavir. Los pacientes con SIDA experimentan desgaste corporal general en algún punto en el proceso de enfermedad. No es raro que estos pacientes estén con suplementos nutricionales para aumentar el peso corporal. Sin embargo, las comidas hipercalóricas, hiperproteicas y altas en grasas disminuyen la absorción del indinavir. La didanosina se destruye en un ambiente ácido, por lo que la formulación está preparada con amortiguadores que permiten una máxima absorción. Cualquier aspecto que estimule la secreción de ácido (como la comida) sobrepasará el efecto del amortiguador y degradará el medicamento activo. En contraste, la absorción oral aumenta cuando las dosis se acompañan de comida con ganciclovir, nelfinavir, saquinavir y ritonavir. Ésta es una interacción deseable con estos medicamentos. Todas estas acciones son las bases de las recomendaciones que deben comunicarse a los pacientes para la administración de medicamentos (véase Administración de medicamentos y vigilancia del paciente).

Entre los otros medicamentos antivirales orales para el herpes (aciclovir, famciclovir, valaciclovir o la influenza) la absorción es buena y no se ve afectada por la comida o el contenido de la misma. El famciclovir y el valaciclovir son metabolizados a los componentes antivirales activos penciclovir y valaciclovir, respectivamente.

Metabolismo microsomal hepático (P4503A)

Los inhibidores de la proteasa del HIV inhiben el sistema P450 en varios grados, como el metabolismo de otros fármacos concomitantes que pasan a través de estas enzimas y pueden acumularse en la circulación. Se espera que saquinavir, nelfinavir, indinavir y delavirdina afecten a medicamentos como los bloqueadores de los canales de calcio, midazolam, triazolam, clindamicina, dapsona, warfarina y quinidina. La administración concomitante de estos antivirales con astemizol es de particular importancia. Las concentraciones elevadas de estas antihistaminas se han asociado a arritmias cardiacas que ponen en riesgo la vida. Este sistema hepático también puede ser inducido. Las medicaciones concomitantes que inducen al P450 podrían eliminar al antiviral de la circulación a través de un metabolismo aumentado. La nevirapina induce al P450 después de unas pocas semanas de tratamiento, aumentando su propia depuración. Aunque estas interacciones farmacológicas potenciales no se han observado de manera frecuente en este momento, la cantidad y tipos de fármacos concomitantes requeridos por los pacientes con SIDA avanzado o herpes hace que esta precaución se tome en cuenta. Los inhibidores de la neuraminidasa no afectan el sistema microsomal hepático.

Excreción renal

La inhibición de la filtración glomerular y la secreción tubular por cualquier medio (medicamentos, alteración renal) causará que se acumulen ciertos medicamentos antivirales. Casi todas las modalidades activas, o sus metabolitos, son excretados por la orina. Todos los medicamentos utilizados en el tratamiento del herpes y CMV, así como amantadina, estavudina y zalcitabina, deben ajustar las dosis ante la presencia de alteración renal. Cualquier situación que disminuya la depuración renal demostrada por depuración de creatinina menor de 50 ml/min obligará a la disminución de la dosis antiviral. Deben disminuirse tanto las dosis orales como las intravenosas. Las dosis de amantadina y rimantadina

también se ajustan para pacientes mayores de 65 años de edad en los cuales la depuración renal disminuye con la edad. Esto es para evitar la precipitación de eventos adversos del SNC, incluyendo convulsiones.

El cidofovir debe administrarse en conjunto con probenecid oral para mantener niveles sanguíneos adecuados. El cidofovir es excretado por secreción tubular renal que es inhibida de manera activa por el probenecid. Este medicamento se administra antes (dos horas) y después (dos y ocho horas) de la infusión de cidofovir.

Efectos adversos

Los medicamentos antivirales se usan en pacientes gravemente enfermos, o en poblaciones especiales como ancianos o niños pequeños. La condición subyacente (gripe, diabetes, hipertensión, artritis, disfunción hepática o renal) a menudo hace difícil distinguir el inicio de efectos adversos de los síntomas asociados con el progreso de la enfermedad. Esto es particularmente evidente en el tratamiento del SIDA. En relación con esto, todos los medicamentos antivirales se han asociado a náuseas, gastritis, dolor GI, vómito, diarrea, dolor de cabeza, confusión, mareo, insomnio, artralgia, mialgia, reacciones alérgicas, hipertensión, edema y exantema. Con unos pocos medicamentos pueden ocurrir efectos adversos más raros. Los pacientes que toman aciclovir pueden desarrollar visión borrosa o tinnitus. Los pacientes que toman ritonavir que experimentan disgeusia (sabor desagradable) a menudo toman el medicamento con leche con chocolate para mejorar el sabor y así completar el régimen del medicamento. Sin importar si se da por vía oral o intravenosa, pueden ocurrir efectos adversos graves, que incluyen nefrotoxicidad, inhibición del metabolismo microsomal hepático y varias anemias que pueden poner en peligro la capacidad del paciente para combatir la infección, incluyendo neutropenia y granulocitopenia.

Influenza

La incidencia de efectos adversos asociados a la amantadina es relativamente baja. Los efectos adversos más comunes son disartria, ataxia, aletargamiento, mareo, náuseas e irritabilidad. También se ha informado hipotensión e insuficiencia cardiaca congestiva. Ya que la amantadina produce efectos anticolinérgicos en el SNC, este medicamento debe utilizarse con precaución ante la presencia de otro fármaco anticolinérgico (potenciación). La amantadina no está indicada para pacientes que tienen función hepática o renal alterada, epilepsia o psicosis, y su administración no se recomienda durante el embarazo. La rimantadina tiene un perfil similar, y con ambos medicamentos los pacientes ancianos parecen experimentar efectos adversos de manera más frecuente. Esto no contraindica su uso en ancianos.

En general, los inhibidores de la neuraminidasa son bien tolerados. La incidencia de efectos adversos (náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal y dolor de cabeza) informados con el tratamiento con oseltamivir es muy baja e indistinguible del curso clínico de la gripe. Además del tipo de efectos adversos que se ven con el oseltamivir, el zanamivir ha inducido broncospasmo cuando se administra en individuos con asma leve a moderada. El medicamento debe suspenderse en cualquier paciente que desarrolle broncospasmo o disminución de la función pulmonar.

Herpes

Los efectos adversos informados que ocurren en los pacientes incluyen elevaciones transitorias del BUN sérico y la creatinina. Cuando se administra de manera concurrente con medicamentos que disminuyen la depuración renal, se desarrolla nefrotoxicidad. La incidencia de nefrotoxicidad con el famciclovir se relaciona con la dosis. Se recomienda un ajuste a la baja de la dosis cuando la depuración de creatinina sea menor de 60 ml/min. El aciclovir puede causar irritación en el sitio de inyección, debido principalmente a un pH alcalino. De lo contrario, los efectos adversos informados por lo general son dolor de cabeza, náuseas, vómito y fatiga. La visión borrosa, cuando ocurre, puede alterar la capacidad del paciente para conducir, operar maquinaria o realizar tareas que requieren destreza.

La idoxiuridina, la trifluridina y la vidarabina pueden producir irritación local al instilarse, edema en los párpados y la córnea, y defectos pequeños (opacidad) en el tejido corneal. Aunque parte del medicamento se absorbe en los tejidos oculares, la absorción sistémica es extremadamente baja.

La idoxiuridina produce sensibilidad a la luz brillante, que puede ser aliviada con el uso de lentes para el sol. El efecto por lo general se resuelve en siete a 14 días.

Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), citomegalovirus (CMV)

Aun con una sobredosis significativa de zidovudina (50 veces la recomendada en forma terapéutica), el desenlace no fue fatal y los efectos adversos observados fueron náuseas y vómito. En el tratamiento de los pacientes infectados por HIV es importante una cuenta sanguínea completa realizada con frecuencia para vigilar los linfocitos (nivel de

CD4), la anemia o la granulocitopenia, por lo que la transfusión o el ajuste de la dosis deben hacerse lo más pronto posible. La frecuencia de los exámenes aumenta con la enfermedad avanzada. Se ha visto que el ganciclovir causa disminución de las plaquetas (trombocitopenia), escalofríos, fiebre y malestar general. El ganciclovir intravenoso se asocia a menos efectos adversos que con la administración oral.

La neuropatía periférica, dependiente de la dosis, ocurre con estavudina, didanosina y zalcitabina. Los síntomas van desde sensación de hormigueo hasta quemazón en las manos y los pies. Ésta es la razón principal para la suspensión de la dosis de zalcitabina. Cuando se suspende el medicamento, el efecto puede resolverse, aunque de manera más lenta, con la zalcitabina. Cuando el efecto desaparece, el medicamento puede ser reiniciado a una dosis menor. La evidencia sugiere que este efecto adverso ocurre de manera más frecuente en aquellos pacientes con historia de neuropatía, así como en pacientes con cuentas bajas de CD4 (< 200 a 300 células/mm^3).

Hay dos áreas afectadas por estos medicamentos, que siempre son graves y que pueden poner en peligro la vida: nefrotoxicidad y neutropenia. Zidovudina, lamivudina y cidofovir producen neutropenia. La cuenta sanguínea frecuente es el principal medio para seguir el comienzo y gravedad de este efecto. Estos medicamentos deben usarse con precaución en pacientes que ya se encuentren comprometidos por supresión de la médula ósea que muestre una cuenta de granulocitos < 1 000 células/mm^3 o hemoglobina de 9.5 mg/dl. Puede requerirse transfusión o ajuste de la dosis. La mayor parte de estos fármacos produce algún grado de interferencia con la función renal, además de ser afectada por disminución de la depuración renal. El foscarnet produce nefrotoxicidad evidenciada por elevación de la creatinina sérica y el BUN en la mayoría de los pacientes, en tanto que el cidofovir puede dañar el túbulo proximal renal. El inicio y la gravedad del daño renal obliga a un ajuste de la dosis para didanosina, famciclovir, ganciclovir, nevirapina, estavudina y zalcitabina cuando la depuración de creatinina es menor de 50 ml/min, y cuando la proteína en la orina es alta para el cidofovir. La hidratación (1 L a 0.9% de solución salina o 5% de dextrosa IV) se recomienda con el uso de aciclovir, cidofovir, indinavir y foscarnet para minimizar el daño al tejido renal y mantener el flujo de orina y la excreción. El daño renal con cidofovir tal vez regrese a la normalidad después de la suspensión del medicamento. Aunque lamivudina y valaciclovir no causan daño renal en un inicio, pueden acumularse ante la presencia de disfunción terminal del órgano. La lamivudina y la estavudina tienen advertencias especiales en sus indicaciones de uso, debido a su capacidad para producir acidosis láctica: hepatomegalia grave con elevación de enzimas hepáticas. Por lo tanto, estos medicamentos deben utilizarse con precaución en pacientes con disfunción renal y disminuir la dosis inicial.

Efectos adversos diversos

El foscarnet remueve el calcio ionizado de la sangre, causando inestabilidad neuromuscular. Ya que es un agente quelante, se une a los iones metales. Éste es un efecto en el calcio relacionado con la dosis, así como con muchos otros electrólitos (potasio, fosfatos, magnesio). Los pacientes pueden experimentar tetania, dolor muscular, espasmo o convulsiones. La disminución de la tasa de infusión puede retardar la ocurrencia de estos efectos. La nevirapina ha causado reacciones en la piel que ponen en peligro la vida; esto es, el síndrome de Stevens-Johnson, en tanto que la zalcitabina y la zidovudina inducen un estado de acidosis que disminuye los niveles de bicarbonato, lo cual puede ser fatal. La zidovudina produce una miopatía que en algunas ocasiones es indistinguible de la progresión de las enfermedades que definen al SIDA.

Consideraciones especiales y contraindicaciones

A excepción de los medicamentos utilizados en la profilaxis de la influenza y en el tratamiento del *Herpes zoster*, existe poca experiencia en el uso de medicamentos antivirales en pacientes ancianos. Específicamente para el HIV, CMV y herpes genital, la población ha estado compuesta principalmente de adultos jóvenes. Con el éxito de nuevas estrategias de tratamiento y notables inhibidores de la proteasa, los pacientes podrían sobrevivir más antes del inicio del SIDA, y esto puede contribuir con información crítica en la seguridad a largo plazo. Los medicamentos antivirales más nuevos están indicados para su uso en combinación con otros inhibidores de la RT, como la zidovudina. La experiencia ha demostrado que la monoterapia rápidamente causa resistencia al tratamiento por mutación viral. Lamivudina, nevirapina, delavirdina y zalcitabina no se usan como monoterapia por esa razón. Los mecanismos de acción combinados disminuyen la carga viral virulenta en la circulación. Sin embargo, la incidencia y gravedad de los efectos adversos, como neutropenia, granulocitopenia, trombocitopenia y nefrotoxicidad pueden potenciarse. Por lo tanto, la química de rutina y la hematología se realizan antes de cualquier dosis de medicamentos IV y de manera periódica para el medicamento oral determinado por el médico tratante. La hipersensibilidad es una contraindicación absoluta para el uso de cualquiera de estos fármacos. De lo contrario, los medicamentos deben utilizarse con precaución en los pacientes con enfermedad concurrente significativa y deficiencia orgánica.

Interacciones farmacológicas

Los medicamentos comentados en este capítulo se utilizan en particular en pacientes sumamente enfermos y que por lo general tienen más de una condición crónica. Por su naturaleza, estos pacientes pueden ser fácilmente expuestos a 5 a 15 o más medicamentos por día. Esto proporciona una amplia oportunidad para que ocurran interacciones medicamentosas, en especial con los OTC. Los antiácidos, tetraciclinas o antagonistas de receptores H_2 reducen la absorción de fluconazol, itraconazol y didanosina cuando se toman al mismo tiempo. Antihistamínicos específicos, como astemizol y terfenadina, se han asociado a arritmias cardiacas graves cuando se toman con itraconazol, lo que señala una contraindicación del uso concurrente y un importante aviso (no contraindicación absoluta) de evitar su uso con indinavir (tal vez con otros inhibidores de la proteasa).

Otra preocupación significativa son las interacciones que predisponen a los pacientes a depuración renal disminuida de los medicamentos y metabolitos activos o nefrotoxicidad. Ya que estos medicamentos están indicados para el tratamiento de combinación, ya sea como antivirales más antivirales o antimicóticos más antivirales, hay una oportunidad significativa de desarrollar nefrotoxicidad. Los medicamentos que contribuyen al daño renal son zidovudina, cidofovir y foscarnet, en especial cuando se toman de manera concurrente con medicamentos notoriamente nefrotóxicos como anfotericina B, antibióticos aminoglucósidos y pentamidina IV. Las interacciones relacionadas con menor depuración renal de otros agentes activos, incluyen a la terfenadina, así como fluconazol y ganciclovir. La inhibición de la secreción tubular inducida por probenecid es benéfica cuando se usa para aumentar los niveles sanguíneos de cidofovir; sin embargo, el probenecid también afecta al famciclovir y al ganciclovir, en los cuales los niveles sanguíneos aumentados pueden precipitar efectos adversos.

El potencial para elevar los niveles sanguíneos de los medicamentos metabolizados por el sistema microsomal hepático con los inhibidores crónicos de la proteasa es significativo, aunque no se han explorado por completo las implicaciones clínicas. Las ventajas de la interacción farmacológica incluyen la combinación de probenecid con cidofovir, así como fluconazol y la elevación de los niveles sanguíneos de itraconazol con ciclosporina concomitante. Esta combinación ha permitido disminuir las dosis de ciclosporina sin poner en riesgo la efectividad clínica. En el cuadro 42:6 aparece una amplia presentación de interacciones farmacológicas con los medicamentos antimicóticos o antivirales.



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

El tratamiento del HIV, en especial en etapas avanzadas o con infecciones oportunistas, justifica la vigilancia cercana de signos vitales, temperatura corporal y evaluación de la química sérica y perfiles hematológicos del paciente. Los análisis séricos pronostican cambios en los electrólitos, función hepática (ALAT, alanina aminotransferasa [AST]) o renal (creatinina sérica, depuración de creatinina, proteína en orina) y producción de células sanguíneas (cuenta sanguínea completa [*complete blood count,* CBC] con diferencial, cuenta total de neutrófilos, hematócrito, hemoglobina y plaquetas). La hematología química y la proteína urinaria deben revisarse antes de cada dosis. Los pacientes deben ser interrogados de manera frecuente acerca de síntomas (sensaciones de hormigueo, quemazón) que indiquen el inicio de neuropatía, para iniciar un ajuste en la dosis o la suspensión del medicamento. Los cambios en el bicarbonato sérico (disminución) con taquipnea o sin ésta pueden ser indicación del desarrollo de acidosis.

Receptores de trasplante

Los receptores de trasplante que reciben ganciclovir deben ser evaluados por elevaciones en la creatinina sérica y el BUN, lo que indica cambios en la función renal que pueden obligar a un ajuste de dosis o la suspensión del tratamiento.

Cambios hematológicos graves

La frecuencia de granulocitopenia y trombocitopenia obliga a una cuenta sanguínea completa (CBC) y a evaluaciones de plaquetas. Los pacientes que reciben ganciclovir y zidovudina están predispuestos a desarrollar granulocitopenia intensa.

Revisión de los medicamentos

Los medicamentos actuales deben ser revisados en forma exhaustiva para asegurarse que el paciente no esté tomando (véase cuadro 42:6)

productos que puedan potenciar el inicio de neuropatía periférica, hepatitis o pancreatitis. El médico que prescribe puede necesitar ajustar o interrumpir ciertos tratamientos para minimizar las posibilidades de un resultado importante.

Instrucciones para el paciente en infecciones virales crónicas

El tratamiento de cualquier infección viral, en especial HIV, no produce curación. Los pacientes con HSV, HIV o CMV deben recibir una instrucción clara de que la condición de fondo seguirá progresando, aunque de manera más lenta, y que pueden ocurrir infecciones oportunistas. Los medicamentos se deben completar como se indiquen, ya sea por vía oral o intravenosa. Las conversaciones con los pacientes deben presentar una visión clara de la frecuencia de evaluación clínica, que se requerirá durante el tratamiento, así como el alcance de los efectos adversos. Así, el paciente podrá hacer un compromiso para continuar el curso del tratamiento. La farmacoterapia del HIV o del *herpes no es un sustituto para no alterar los patrones en el estilo de vida* que promuevan la transmisión del virus.

Los pacientes bajo tratamiento para herpes genital deben recibir instrucciones para evitar el contacto sexual cuando las lesiones son visibles.

Administración de los medicamentos

Se debe recordar a los pacientes que reciben ganciclovir, nelfinavir, ritonavir o saquinavir que tomen las dosis con las comidas para incrementar la absorción y la biodisponibilidad.

Se debe recordar a los pacientes que reciben didanosina e indinavir que tomen la dosis con el estómago vacío o 2 h después de una comida.

La delavirdina debe tomarse 1 h antes de los antiácidos para evitar la interacción farmacológica y disminuir la absorción de la delavirdina.

Los pacientes deben tomar el ritonavir con leche con chocolate para mejorar el sabor del medicamento.

Efectos adversos

La amantadina puede disminuir el estado de alerta y causar visión borrosa, lo que puede impedir conducir o realizar tareas que requieran concentración.

El saquinavir puede causar fotosensibilidad, por lo que los pacientes deben evitar la exposición innecesaria a la luz del sol hasta que la tolerancia sea evidente.

La sensibilidad a la luz brillante que se presenta con la idoxiuridina, la cual se puede resolver en siete a 14 días, puede disminuirse con el uso de lentes de sol.

Notificación al médico

Con cualquier tipo de medicamento, incluyendo aquellos para profilaxis del resfriado y la gripe, los pacientes deben recibir instrucciones claras de que la inflamación, edema, dificultad para respirar y mareo deben notificarse al médico que prescribe el medicamento.

También se le debe notificar de inmediato si ocurren exantema, fiebre, ampollas, dolor articular o síntomas de disfunción hepática.

La sensación de hormigueo, quemazón y dolor o adormecimiento de manos o pies pueden señalar el inicio de neuropatía periférica, en especial por la estavudina.

Con la administración IV de foscarnet, el médico debe ser notificado inmediatamente si el paciente manifiesta sensación de adormecimiento u hormigueo, lo cual puede indicar cambios en el calcio sérico y otros electrólitos.

Uso en el embarazo

En general, los medicamentos antivirales se han designado en la categoría B o C de embarazo por la FDA, debido a que no han sido estudiados adecuadamente en la mujer embarazada. El uso seguro de medicamentos sistémicos en el embarazo no se ha establecido en humanos. Sin embargo, hay situaciones en que está claramente indicado y debe usarse con precaución y vigilancia cercana del paciente. Existen centros de registro que promueven que los médicos proporcionen información acerca del uso de antivirales (HIV, herpes) durante el embarazo, para acumular datos sobre el resultado materno-fetal. Estos centros son apoyados por los fabricantes específicos del medicamento.

El ganciclovir no debe administrarse durante el embarazo debido a su potencial carcinógeno.

Interacción farmacológica y embarazo

El nelfinavir contrarresta la acción de los anticonceptivos orales disminuyendo los niveles de estrógenos y progestinas. Los pacientes deben ser advertidos de usar anticonceptivos alternos o adicionales para evitar el fracaso de éstos y que ocurra el embarazo.

CUADRO 42:6 Interacciones farmacológicas relacionadas con el uso de antimicóticos y medicamentos antivirales

MEDICAMENTO	ADMINISTRADOS EN CONJUNTO CON	RESULTADO DE LA INTERACCIÓN
Medicamentos antimicóticos		
Anfotericina B	Antineoplásicos	Aumento de la toxicidad renal
Ciclosporina		Aumento de los niveles séricos de creatinina
Glucósido digital, corticosteroides, tiacidas		Induce pérdida de potasio, hipopotasemia; potencia arritmias cardiacas y toxicidad por digital
Flucitosina		Aumento de los efectos terapéuticos y tóxicos de la flucitosina; actúa como sinergista en el efecto antimicótico
Miconazol		Disminución de los efectos terapéuticos del miconazol
Zidovudina		Aumento de la nefrotoxicidad y la mielotoxicidad de la zidovudina
Fluconazol	Antiácidos, antagonistas H_2	Disminución de la absorción de fluconazol
Anticoagulantes		Aumento de la acción anticoagulante
Ciclosporina		Aumento de los niveles sanguíneos de ciclosporina, puede ser necesario un ajuste de la dosis
Hidroclorotiacida		Disminución de la depuración renal de fluconazol
Rifampicina		Disminución de los niveles sanguíneos de ambos medicamentos
Sulfonilureas		Aumento de la acción hipoglucemiante de las sulfonilureas
Teofilina		Disminución de la depuración de teofilina, aumento de los niveles sanguíneos, predispone a efectos adversos
Zidovudina		Aumento de los niveles sanguíneos de zidovudina, predispone a efectos adversos
Griseofulvina	Anticoagulantes	Disminución de la actividad de warfarina
Ciclosporina		Disminución de los niveles sanguíneos de ciclosporina y de la efectividad
Anticonceptivos orales		Disminución de la efectividad de los anticonceptivos
Itraconazol	Antiácidos, antagonistas H_2	Disminución de la absorción del itraconazol
Anticoagulantes orales		Aumento de la respuesta anticoagulante
Antihistamínicos, astemizol, terfenadina		Aumento de los niveles séricos de histamina, predispone a arritmias cardiacas graves
Bloqueadores de los canales de calcio		Ha ocurrido edema
Ciclosporina		Aumento de los niveles sanguíneos de ciclosporina, puede ser necesario un ajuste de la dosis
Glucósido digital, tiacidas		Induce pérdida de potasio, hipopotasemia; potencia arritmias cardiacas y toxicidad por digital
Midazolam, triazolam		Disminución de los niveles sanguíneos de los medicamentos ansiolíticos

(continúa)

CUADRO 42:6 Interacciones farmacológicas relacionadas con el uso de antimicóticos y medicamentos antivirales (*continuación*)

MEDICAMENTO	ADMINISTRADOS EN CONJUNTO CON	RESULTADO DE LA INTERACCIÓN
Quinidina	Antiácidos, antagonistas H_2	Causa tinnitus y disminución de la audición
Rifampicina		Disminución de los niveles sanguíneos de ambos medicamentos
Sulfonilureas		Aumento de la respuesta hipoglucémica
Ketoconazol		Disminución de la absorción de ketoconazol debido a reducción de la acidez gástrica
Ketoconazol	Anticoagulantes	Aumento de la acción de los anticoagulantes orales
Antihistamínicos: astemizol, terfenadina		Aumento de los niveles séricos de los antihistamínicos, predispone a bloqueo notable de la conducción cardiaca
Corticosteroides		Disminución de la depuración de los esteroides, aumento de los niveles séricos
Ciclosporina		Aumento de los niveles séricos de ciclosporina, puede ser necesario un ajuste de la dosis
Isoniacida	Cimetidina, terfenadina	Disminuye la biodisponibilidad de ketoconazol
Rifampicina		Disminuye la concentración sérica de ambos medicamentos
Teofilina		Disminuye los niveles de teofilina sérica
Terbinafina		Disminuye la depuración de terbinafina, aumenta el potencial de efectos adversos
Ciclosporina		Aumenta la depuración de ciclosporina, disminuye la efectividad
Rifampicina		Aumenta la depuración de terbinafina, disminuye el nivel sanguíneo
Medicamentos antivirales:		
Aciclovir	Probenecid	El probenecid disminuye la depuración renal del aciclovir debido a que el probenecid inhibe la secreción tubular renal
Zidovudina	Medicamentos nefrotóxicos, antiácidos	Produce somnolencia intensa y letargo
Cidofovir		Potencia la nefrotoxicidad del cidofovir
Delavirdina		Disminuye los niveles sanguíneos de la delavirdina
Indinavir, saquinavir		Aumenta los niveles sanguíneos de indinavir y saquinavir
Didanosina		Disminuye los niveles sanguíneos de ambos medicamentos
Didanosina	Tetraciclinas	Disminuye la absorción de la didanosina
Famciclovir	Probenecid	Disminuye la depuración renal de penciclovir
Foscarnet	Aminoglucósidos, anfotericina B, pentamidina IV	Potencia la nefrotoxicidad
Ganciclovir		Ciclosporina, anfotericina B
Medicamentos citotóxicos		Potencia o causa toxicidad aditiva en la médula ósea
Imipenem-cilastatina		Ocurren convulsiones generalizadas

(*continúa*)

CUADRO 42:6 Interacciones farmacológicas relacionadas con el uso de antimicóticos y medicamentos antivirales (*continuación*)

MEDICAMENTO	ADMINISTRADOS EN CONJUNTO CON	RESULTADO DE LA INTERACCIÓN
Potencia la nefrotoxicidad	Probenecid	Disminuye la depuración renal del ganciclovir
Indinavir		Astemizol, cisaprida, midazol, terfenadina, triazolam
Claritromicina		Inhibición del metabolismo hepático, puede predisponer a toxicidad cardiaca y sedación prolongada
Didanosina		Aumento de los niveles sanguíneos de ambos medicamentos
Fluconazol		El amortiguamiento de la didanosina puede inhibir la absorción del indinavir
Ketoconazol		Disminuye los niveles sanguíneos del indinavir
Quinidina		Aumento de los niveles sanguíneos del indinavir
Rifampicina		Inducción potencial del metabolismo hepático, disminuye los niveles sanguíneos del indinavir
Isoniacida		Aumento de los niveles sanguíneos de la isoniacida
Lamivudina		Disminuye los niveles sanguíneos de la lamivudina
Anticonceptivos orales		Aumenta los niveles sanguíneos hormonales
Rifabutina, estavudina, zidovudina		Aumenta los niveles sanguíneos de rifabutina, estavudina y zidovudina
Lamivudina	Trimetoprim/ sulfametoxazol	Aumenta los niveles sanguíneos de lamivudina, disminuye la depuración renal
Zidovudina		Aumenta los niveles sanguíneos de zidovudina
Nelfinavir	Indinavir	Aumenta los niveles sanguíneos de ambos medicamentos, incrementa el potencial de toxicidad
Rifabutina		Disminuye los niveles sanguíneos de nelfinavir pero aumenta los niveles sanguíneos de rifabutina
Rifampicina		Disminuye los niveles sanguíneos de nelfinavir
Ritonavir, terfenadina		Aumenta los niveles sanguíneos de terfenadina, predisposición a cardiotoxicidad
Nevirapina	Rifabutina, rifampicina	Disminución a través de los niveles sanguíneos de nevirapina
Inhibidores de la proteasa, anticonceptivos orales		Disminuye los niveles sanguíneos de los inhibidores de proteasa y hormonas
Rimantadina	Acetaminofén, aspirina	Disminuye la concentración pico de rimantadina
Cimetidina		La depuración de la rimantadina está disminuida, aumenta la concentración sanguínea
Ritonavir	Saquinavir	Inhibe el metabolismo hepático, aumenta los niveles sanguíneos del saquinavir

(continúa)

CUADRO 42:6 Interacciones farmacológicas relacionadas con el uso de antimicóticos y medicamentos antivirales (*continuación*)

MEDICAMENTO	ADMINISTRADOS EN CONJUNTO CON	RESULTADO DE LA INTERACCIÓN
Didanosina	Ketoconazol	
Sulfametoxazol		
Teofilina		
Zidovudina		Disminuye los niveles sanguíneos de estos medicamentos
Claritromicina		
Trimetoprim		Aumenta los niveles sanguíneos de estos medicamentos
Disulfiram		
Metronidazol		Reacción tipo disulfiram por el alcohol que contienen las formulaciones de ritonavir
	Ketoconazol	
Etinilestradiol		Disminución de la hormona circulante
Fluconazol		
Fluoxetina		Aumenta los niveles sanguíneos de ritonavir
Rifampicina		Disminuye los niveles sanguíneos de ritonavir
Saquinavir		Aumenta los niveles sanguíneos de saquinavir de manera significativa
Rifamicinas		Disminuye los niveles sanguíneos de saquinavir
Zalcitabina	Cimetidina, probenecid	Disminuye la excreción de zalcitabina por bloqueo de la resorción tubular renal
Cloranfenicol, cisplatino, dapsona, didanosina, disulfiram, glutetimida, oro, hidralacina, yodoquinol, isoniacida, metronidazol, nitrofurantoína, fenitoína, ribavirina, vincristina		Potencial sinérgico para producir neuropatía periférica Potencial sinérgico para producir pancreatitis Produce somnolencia intensa y letargo Potencial sinérgico para producir daño renal, disminución de RBC y WBC
	Aciclovir	Aumento del riesgo de toxicidad hematológica
		Potencial para aumento de la toxicidad hematológica
	Ganciclovir	Disminución de la depuración de zidovudina
Pentamidina		Los pacientes han desarrollado síntomas tipo gripe, incluyendo fiebre y exantema
Zidovudina	Interferón alfa, análogo de nucleósido, medicamentos antivirales	
Adriamicina		
Anfotericina B	Fenitoína	
Dapsona	Probenecid	
Flucitosina		
Pentamidina		
Vinblastina		
Vincristina		

Abreviaturas: RBC, eritrocitos; WBC, leucocitos.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Relacione la descripción en la columna izquierda con el término adecuado de la columna derecha.

___ **1.** Condición que hace que los individuos se resistan a adquirir o desarrollar una enfermedad o infección.

___ **2.** Microorganismo capaz de causar enfermedad sólo cuando la resistencia del huésped está alterada.

___ **3.** Virus que causa el SIDA.

___ **4.** Medicamento que mata a los hongos.

___ **5.** Infección de la piel, pelo o uñas causada por un hongo.

___ **6.** Enfermedad incurable causada por un virus y caracterizada por infecciones oportunistas múltiples.

a. SIDA
b. dermatofítica
c. fungicida
d. HIV
e. inmunidad
f. oportunista

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Qué sitios están comúnmente implicados en las infecciones por hongos? _____

2. ¿Qué microorganismo se asocia generalmente a las infecciones vaginales por hongos comunes? _____

3. ¿Cuál es el mecanismo de acción de la anfotericina B? _____

4. ¿Por qué la griseofulvina es útil en el tratamiento de la tiña? _____

5. ¿Cómo protegen algunos virus al huésped que infectan? _____

6. ¿Existen vacunas disponibles para tratar cualquier tipo de infección viral? _____

7. ¿Los pacientes expuestos al HIV siempre aparecen positivos para HIV? _____

8. ¿Por qué las infecciones virales son difíciles de tratar con medicamentos? _____

9. ¿Cómo afectan a los virus la amantadina y la idoxiuridina sin dañar a las células humanas? _____

10. ¿Cómo funcionan los medicamentos disponibles en la actualidad para el tratamiento de la infección por HIV? _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. El Sr. García es internado en el hospital para el tratamiento de una trombosis venosa profunda (coágulo sanguíneo) en la pantorrilla. Sus órdenes de admisión señalan: "Continuar con los medicamentos de su casa". Al interrogarlo, el Sr. García menciona que está tomando ketoconazol. También se le prescribe warfarina, un anticoagulante oral. ¿Existe algún riesgo para un acontecimiento adverso? _____

2. ¿Ambos medicamentos (de la pregunta 1) pueden continuarse de manera segura? _____

3. ¿Cómo afecta la comida la absorción de los siguientes medicamentos y cómo deben tomarse en relación con la misma?

- **a.** ganciclovir _____
- **b.** famciclovir _____
- **c.** indinavir _____
- **d.** valaciclovir _____
- **e.** didanosina _____
- **f.** saquinavir _____

4. A una joven de 19 años se le prescribió itraconazol. ¿Qué se le debe decir en relación con su actividad sexual durante el tratamiento? _____

5. Una paciente fue diagnosticada con infección vaginal por levaduras. Su médico le prescribió nistatina en tabletas vaginales, una tableta vía vaginal antes de acostarse cada noche por 15 días. ¿Qué se le debe decir a esta paciente en relación con el uso y manejo apropiados del fármaco? _____



Conexión en Internet

Existen numerosas organizaciones gubernamentales, privadas y públicas que mantienen páginas web específicamente para educar e informar al público acerca de las enfermedades transmitidas por virus. Los temas abarcan virus del resfriado, guías para reducir los síntomas estacionales de la gripe, bases de datos de SIDA con respuestas por computadora a las preguntas, un resumen diario de las noticias sobre SIDA y cómo manejar el herpes durante el embarazo. El formato de estas presentaciones incluye tutelares, fotos de lesiones en color, sitios interactivos, y en ocasiones una narración acompañada de audio. El acceso a la información es tan sencillo como ingresar *AIDS* o *Herpes* en el sitio de búsqueda o utilizar sitios de búsqueda como Yahoo o Altavista para llegar a las categorías de salud y medicina. Trate con alguna de las siguientes formas como se indicó y aumente su conocimiento acerca de los virus que han sido descritos en este capítulo. Toda la información en estos ejercicios puede ser impresa utilizando los comandos en pantalla.

1. Virus de la gripe

a. Introduzca www.yahoo.com. En la página inicial, teclee *influenza* en el cuadro de búsqueda. Los médicos de la Universidad de Florida han proporcionado instrucciones para sobrevivir a la influenza en la hoja de información al paciente en http://cme.ufl.edu/media/flu/fluinfo.html. La información de educación al paciente fue proporcionada por el Instituto de Alergia y Enfermedades Infecciosas en resfriados *versus* los síntomas de influenza en www.healtynj.org/dis-con/flu/educat.htm

b. En www.yahoo.com introduzca *Influenza Virus Replication*. Aparecerán muchos sitios excelentes como http://www-micro.msb.le.ac.uk/Tutorials/balti/balti.htm. Escoja qué tipo de virus le gustaría ser, desde el de la influenza (ortomixovirus) hasta el de la inmunodeficiencia humana (HIV) (retrovirus).

c. El Proyecto Genoma Humano proporciona un mapa de cómo los virus atacan las células y se reproducen, en http://www.accessexcellence.org/AB/GG/influenza.html.

2. Virus del herpes

a. Entre a www.yahoo.com, después ingrese *Herpes* en el cuadro de búsqueda o busque en la lista proporcionada en la categoría de *Herpes*. Esto le dará una lista de páginas web relevantes a las que puede acceder pulsando el ratón dos veces sobre el tema de interés. La información acerca de transmisiones, síntomas, diagnóstico y tratamiento del *Herpes* es auspiciada por los Institutos Nacionales de Salud en http://www.niaid.nih.gov/factsheets/stdherp.htm o a través de la Fundación Americana para el Herpes, asociación no lucrativa que busca mejorar el manejo de la infección mediante publicaciones, simposios educativos, premios de investigación, financiamientos y la Internet en http://www.**herpes**-foundation.org.

b. La **página inicial del Herpes** original fue fundada en 1995 con el propósito de brindar información anónima acerca de conciencia, tratamiento, investigación y ayuda en relación con esta enfermedad. Se puede encontrar en http://www.racoon.com/**herpes**.

c. Otro sitio, antes conocido como la **Zona del Herpes**, pero actualmente como www.valtrex.com, proporciona información del tratamiento de las infecciones por *Herpes*, incluyendo las lesiones del herpes.

3. Virus HIV/SIDA

a. Ingrese a www.AIDS.com para entrar a *NetHealth* (también accesible a través de www.nethealth.com). Este servicio tiene más de 500 sitios web dedicados específicamente a ordenar e identificar la información sobre el SIDA, depresión y la enfermedad de Alzheimer.

La referencia nacional, para remitir y para servicio de distribución para información en HIV/SIDA, ETSs y TB son auspiciadas por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (**CDC**) en www.cdcnpin.org y para la prevención del **HIV/SIDA** en www.cdc.gov/hiv/dhap.htm.

Lecturas adicionales

1995. Drugs for AIDS and associated infections. *The Medical Letter* 37: Oct. 13.

Bartlett, J., and Finkbeiner, A. *The Guide to Living with HIV Infections*. Johns Hopkins University Press, Baltimore, MD, 1996.

Danner, S. A. 1995. A short-term study of the safety, pharmacokinetics and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. *New England Journal of Medicine* 333 (23):1528.

Graybill, J. R. 1996. The future of antifungal therapy. *Clinical Infection Disease* 22 (Suppl. 2): S166.

Petrow, S. (ed.). *The HIV Drug Book*. Project Information, Pocket Books, New York, 1998.

capítulo

43

Fármacos antiprotozoarios y antihelmínticos

Enfoque del capítulo

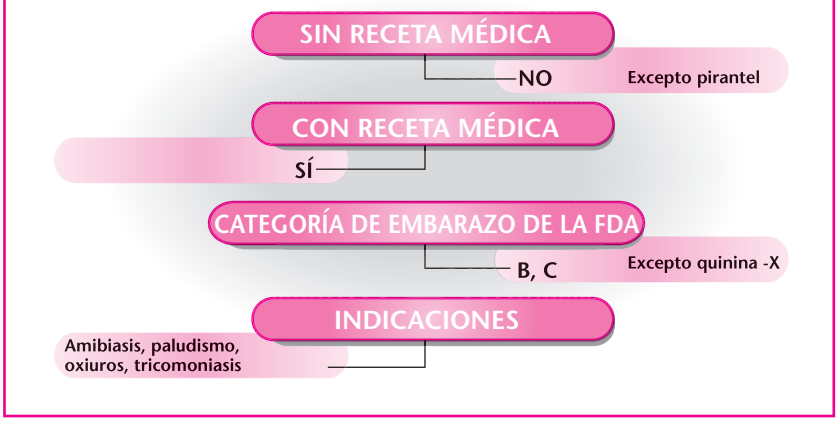
En este capítulo se describen las infecciones no bacterianas, o las infecciones por protozoarios más comunes que afectan a los humanos: paludismo, disentería y tricomoniasis. Se explica cuáles son los fármacos utilizados para prevenir o disminuir los síntomas asociados a estas infecciones y cómo funcionan.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar este capítulo, será capaz de:

- identificar tres microorganismos no bacterianos que producen infecciones comunes
- describir las etapas del paludismo y el sitio de actividad del protozoario en cada una
- describir el mecanismo por el cual los fármacos erradican los microorganismos protozoarios
- diferenciar entre los síntomas y los microorganismos que provocan infección en la disentería y el paludismo
- describir los efectos adversos producidos por cada clase de fármacos antiprotozoarios
- describir cómo los helmintos parásitos ganan acceso al huésped humano para desarrollar la infestación
- describir dos fármacos que son efectivos contra la infestación por helmintos parásitos

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

asintomático: condición en la cual no existe evidencia externa (síntoma) de que una infección está presente.

cinchonismo: patrón de síntomas característicos (estimulación del sistema nervioso central [SNC], y dolor de cabeza) asociados al uso de alcaloides cinchona (químicos extraídos de la corteza del árbol de la cinchona).

cura radical: detención del paludismo, en la cual los parásitos protozoarios son eliminados de todos los tejidos.

disentería: condición caracterizada por diarreas acuosas frecuentes (por lo general contienen sangre y moco), tenesmo, fiebre y deshidratación.

electrólito: ion en solución, como sodio, potasio o cloro, que es capaz de mediar la conducción (pasando impulsos en los tejidos).

endémico: presente de manera continua en una región geográfica particular, con frecuencia a pesar de las medidas de control.



gametocito: microorganismo en fase inmadura de desarrollo.

paludismo: infección protozoaria caracterizada por ataques de escalofrío, fiebre y sudación.

profilaxis: procedimiento o medicación que previene la enfermedad, más que tratar una enfermedad existente.

protozoario: microorganismo unicelular que pertenece al género *Protozoa*.

reacción tipo disulfiram: reacción a la ingestión de alcohol caracterizada por náuseas intensas como resultado de una acumulación de acetaldehído inducida por fármaco, así como la que se produce por el disulfiram.

tenesmo: espasmo doloroso del esfínter anal que causa un deseo urgente de defecar aunque pasa un poco de material o ninguno.

tricomoniasis: infección causada por el microorganismo *Trichomonas*; una enfermedad transmitida sexualmente.

INTRODUCCIÓN

Muchos microorganismos, además de las bacterias, producen enfermedad infecciosa en el humano. Los microorganismos unicelulares conocidos como **protozoarios** producen infección en los sistemas circulatorio, gastrointestinal (GI) y urogenital. Las enfermedades más comunes asociadas a la infección protozoaria de estos tejidos incluyen paludismo, disentería y tricomoniasis. Los protozoarios a menudo se introducen en el tracto GI a través de comida y agua contaminadas. Sin embargo, los protozoarios también pueden ser transmitidos a los humanos a través de vectores (mosquitos) o del coito (relación sexual).

INFECCIONES POR PROTOZOARIOS

La disentería y la tricomoniasis por lo general no son enfermedades debilitantes. Estas infecciones producen síntomas que en principio son más molestos que peligrosos (p. ej., diarrea y comezón). En un paciente comprometido, como un diabético, un anciano, un enfermo con cáncer o un niño, la disentería puede poner en riesgo la vida debido a la pérdida de líquido (deshidratación) y electrólitos. El paludismo produce alteraciones graves en la función fisiológica en cualquier etapa de la infección. Se caracteriza por escalofríos recurrentes, fiebre alta, sudación e ictericia. Aunque en Estados Unidos el paludismo no es endémico, es un problema médico mayor en otras regiones del mundo (el Pacífico sur y Asia). Los estadounidenses se exponen al paludismo como resultado de un viaje o en actividades militares en áreas endémicas. Por fortuna, todas estas infecciones por protozoarios, en especial el paludismo, responden fácilmente al tratamiento farmacológico.

Los fármacos antimicrobianos presentados en este capítulo están aprobados para su uso en el tratamiento del paludismo agudo producido por *Plasmodium falciparum, P. vivax*, *P. ovale* o *P. malariae*. Esto incluye el tratamiento de cepas resistentes, así como el pretratamiento para prevenir la infección. De igual manera, ciertos agentes se utilizan en el tratamiento de infecciones amibiásicas agudas y crónicas, tricomoniasis y toxoplasmosis.

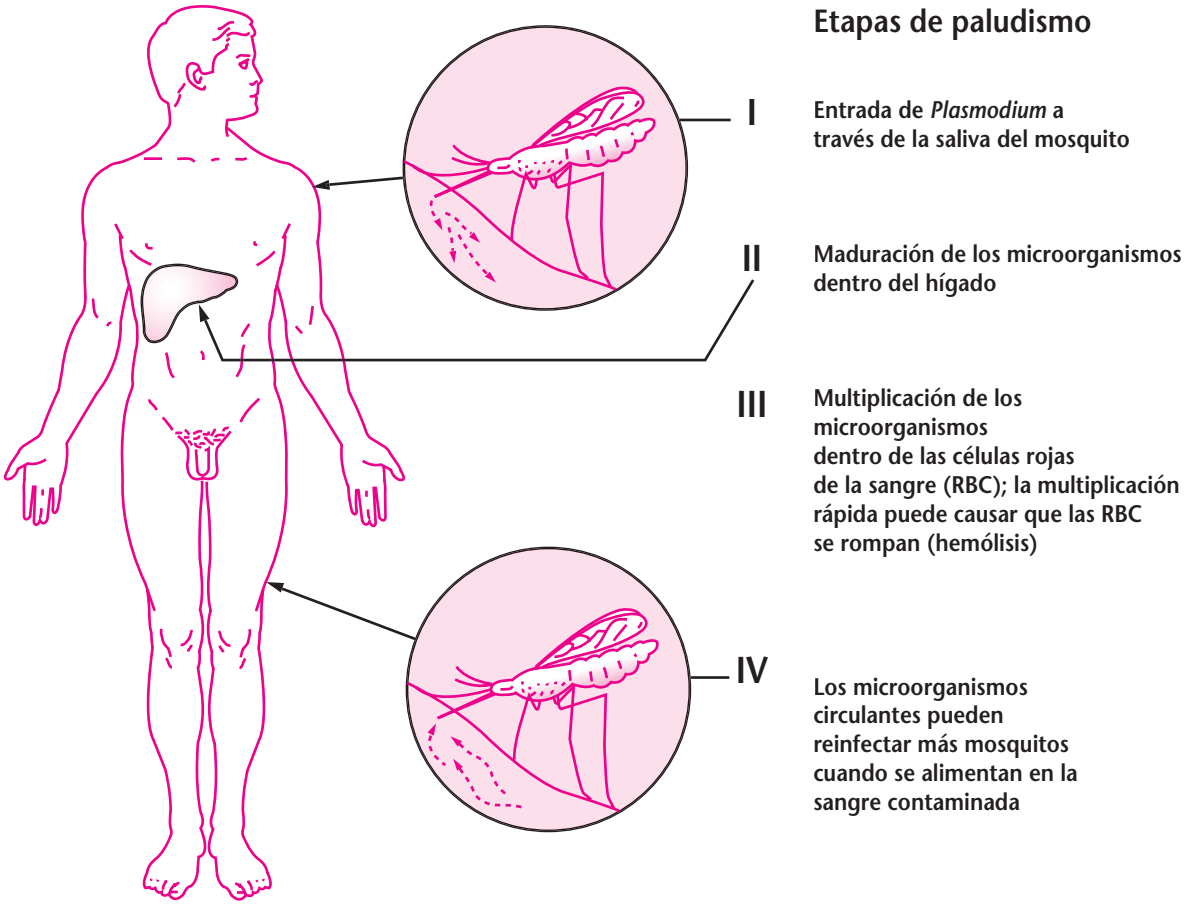
PALUDISMO

El **paludismo** es una infección del sistema circulatorio y el hígado. El parásito infeccioso es un protozoario conocido como *Plasmodium*. Aunque hay cuatro especies de *Plasmodia* que infectan a los humanos, cada una produce las mismas respuestas fisiológicas. Estos parásitos difieren en la gravedad de los síntomas que producen. Los microorganismos *Plasmodia* son transmitidos a los humanos por el mosquito *Anopheles*. Normalmente, el parásito protozoario habita en las glándulas salivales de este insecto.

Cuando el mosquito pica a un individuo, el parásito es inyectado directo al flujo sanguíneo humano (véase figura 43:1).

Al inicio, los microorganismos invaden el hígado, donde éstos maduran. Durante este periodo no se producen síntomas que sugieran la presencia de la enfermedad. Algunos de los protozoarios maduros abandonan el tejido hepático y entran a las células rojas de la sangre (RBC). En las RBC, los protozoarios se multiplican rápidamente y a menudo causan que las células se rompan. Cuando las células se rompen, se producen escalofríos y fiebre, y son liberados muchos protozoarios para reinfectar a más células rojas de la sangre. Además, existe una cantidad de mosquitos que pueden chupar la sangre infectada y transmitir los microorganismos al siguiente humano.

FIGURA 43:1 Etapas del desarrollo del paludismo: relación entre el mosquito *Anopheles* y el huésped humano



Fármacos antipalúdicos

El tratamiento farmacológico del paludismo va dirigido a la prevención de la enfermedad (**profilaxis**) o la erradicación de los parásitos existentes en el cuerpo. Los fármacos antipalúdicos que se administran antes y durante la exposición al paludismo para prevenir el desarrollo de la enfermedad se conocen como profilácticos (véase cuadro 43:1). La mayor parte de los fármacos antipalúdicos utilizados hoy en día actúan de manera profiláctica destruyendo los microorganismos a medida que entran a la circulación, por lo que previenen el desarrollo de la infección hepática.

Algunos fármacos antipalúdicos también son útiles cuando se administran durante la reacción palúdica aguda (escalofríos y fiebre). Estos fármacos (cloroquina, mefloquina y quinina) tienen una acción selectiva contra los parásitos que invaden las RBC. Por lo tanto, se inhibe la multiplicación de los microorganismos y la enfermedad se detiene. La **cura radical** del paludismo se produce cuando el fármaco antipalúdico elimina los parásitos protozoarios de todos los tejidos, en especial el hígado y las RBC. La primaquina es un ejemplo de agente antipalúdico utilizado para producir una cura radical.

Mecanismo de acción

Todos los agentes antipalúdicos disponibles son fármacos protozoacidas. Estos agentes farmacológicos destruyen a *Plasmodia* al interferir con el metabolismo de los microorganismos o al inhibir la replicación normal de los protozoarios. La pirimetamina inhibe en los microorganismos la conversión de ácido fólico a ácido folínico, en tanto que la sulfadoxina inhibe al ácido *para*-aminobenzoico, otra enzima esencial en la vía del ácido fólico. Ya que se previene que los microorganismos produzcan ácido folínico, se bloquea la síntesis de ácidos nucleicos (véase el capítulo 30 para una ilustración de la síntesis de ácido fólico). Como resultado, los protozoarios no pueden producir ácido desoxirribonucleico (DNA) y ácido ribonucleico (RNA), los cuales son necesarios para la síntesis de proteínas y para mantener la vida.

Otros fármacos antipalúdicos, como la primaquina, actúan directamente en el ácido nucleico del DNA preformado en los microorganismos. Estos

CUADRO 43:1 Fármacos utilizados en el tratamiento del paludismo

FÁRMACO	USO	DOSIS ORAL EN EL ADULTO
Cloroquina*	Ataques agudos de paludismo y profilaxis causal	300 mg por semana, dos semanas previas a la exposición y hasta por cuatro semanas después de abandonar el área endémica
Doxiciclina	Profilaxis causal	100 mg diarios 1 a 2 días antes, continuamente durante cuatro semanas y después del viaje
Hidroxicloroquina	Ataques agudos de paludismo y profilaxis causal	600 mg iniciales, después 300 mg por semana por dos semanas antes de la exposición y hasta por cuatro semanas después de abandonar el área endémica
Mefloquina**	Ataques agudos de paludismo y profilaxis causal	5 tabletas como dosis única con 240 ml de agua, 250 mg una vez a la semana, después cada dos semanas antes, durante y hasta por cuatro semanas después de abandonar un área endémica
Primaquina	Profilaxis causal y cura radical	15 mg por 14 días
Pirimetamina	Profilaxis	25 mg una vez por semana hasta por 10 semanas
Quinina	Ataques agudos de paludismo, solo o en combinación con sulfonamida o tetraciclinas	260 a 650 mg cada 8 h por seis a 12 días
Sulfadoxina (500 mg) y pirimetamina (25 mg)	Ataques agudos para pacientes resistentes a cloroquina	2 a 3 tabletas diarias
	Profilaxis	1 tableta semanal hasta por seis semanas después de haber abandonar un área endémica

* La cloroquina hidroclorada se administra en forma parenteral IM, 4 a 5 ml (160 a 200 mg) repetidos en 6 h por tres días.
** La mefloquina aumenta el potencial para presentar convulsiones y paro cardiaco cuando se administra de manera concurrente con otros depresores cardiacos, como quinina, quinidina o fármacos beta-bloqueadores. La mefloquina debe aplicarse al menos 12 horas después de la última dosis de quinina para minimizar el efecto cardiotóxico.

fármacos se acumulan en los parásitos y se unen a los componentes de las moléculas de DNA. De esta manera previenen al DNA de dirigir la síntesis de proteínas protozoarias normales que son esenciales para el microorganismo. La ventaja de este mecanismo de acción es que los parásitos en varias etapas del desarrollo (**gametocitos**: inmaduros o maduros) o en localizaciones diferentes (RBC o tejido) son igualmente afectados, así que es menos probable que ocurra una recaída.

En ocasiones, los pacientes son intolerantes a uno de los fármacos antipalúdicos, o más a menudo *P. falciparum* es resistente a los efectos de la cloroquina. En estas situaciones, la quinidina, la tetraciclina o la terapia antagonista al ácido fólico debe iniciar sola o en combinación.

Administración de los fármacos

Los fármacos antipalúdicos incluyen derivados de la quinolona-4-amino quinolona, cloroquina e hidroxicloroquina, 8-amino quinolona, primaquina, mefloquina, quinina y pirimetamina. En el cuadro 43:1 se identifica qué agentes se utilizan para los ataques agudos y cuáles son mejores para la profilaxis. Los fármacos para el tratamiento de las exacerbaciones agudas de paludismo, por lo general se administran por vía oral por periodos relativamente cortos (dos días a dos semanas). A los pacientes se les administra a menudo cloroquina para destruir rápidamente los parásitos dentro de las RBC y terminar el ciclo de escalofríos y fiebre. Este curso inicial de tratamiento puede ir seguido de primaquina para erradicar por completo a los parásitos. Si la vía oral no se encuentra disponible, existe la inyección de cloroquina hidroclorada para administración parenteral.

La profilaxis requiere una mayor duración del tratamiento. Las personas que planean entrar en un área donde el paludismo es **endémico** deben iniciar tratamiento una a dos semanas antes de su arribo. El tratamiento debe continuar a lo largo de la estadía

y hasta por seis semanas después de abandonar el área. Los viajeros de corto término (una a dos semanas) deben ser advertidos para empezar un ciclo de tetraciclina diaria, y se debe continuar hasta por cuatro semanas después de su regreso a casa.

Farmacocinética

Estos fármacos son bien absorbidos después de la administración oral. Se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas y se metabolizan en primer término en el hígado. Debido a que son bases, cualquier cosa que alcalinice la orina permitirá que sean resorbidos en vez de ser excretados. Por lo contrario, la acidificación de la orina promoverá la excreción.

Acciones terapéuticas diversas

Entre los fármacos antipalúdicos, la tetraciclina y la cloroquina tienen valor en el tratamiento de la infección causada por otros microorganismos, como la disentería amibiana. La quinidina se encuentra disponible como fármaco de venta libre al público (OTC) en tabletas, cápsulas y un ingrediente en bebida (por ejemplo, en agua quinada). En dosis de 260 a 300 mg tomados una vez al día o dos veces antes de acostarse, la quinina alivia los calambres nocturnos en las piernas. Debido a que ejerce una acción directa sobre el músculo esquelético para afectar los iones de calcio, la excitabilidad muscular está disminuida y da por resultado relajación muscular. La quinina, que se relaciona con la quinidina, también tiene la capacidad de deprimir la cardioconducción. En el músculo uterino, actúa como oxitócico; esto es, estimula las contracciones en el trabajo de parto. Aunque no se utiliza médicamente para este propósito, no es raro encontrar pacientes que han usado la quinina de manera ineficaz para inducir el aborto. Tales intentos pueden terminar en toxicidad para el paciente debido a que las dosis utilizadas tienden a ser exorbitantes.

La cloroquina, como su pariente cercano, la quinina, induce respuestas antiinflamatorias que la hacen médicamente útil en el tratamiento de enfermedades inmunoinflamatorias. La cloroquina se utiliza en el manejo de artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado, escleroderma y polimiositis (enfermedad degenerativa del tejido conectivo y el músculo).

Efectos adversos

Los efectos adversos relacionados con el uso de estos fármacos rara vez son graves, pero la intensidad de estos efectos aumenta con la dosis del fármaco y la extensión del tratamiento. Los efectos adversos más comunes incluyen náuseas, diarrea, dolor de cabeza, visión borrosa, vértigo y exantema. En individuos sensibles, la quinina puede producir cinchonismo. El **cinchonismo**, un síntoma complejo caracterizado por estimulación del SNC, ruidos agudos en los oídos y dolor de cabeza, es derivado de la cinchona, el árbol sudamericano del cual se obtiene la quinina.

La primaquina produce anemia hemolítica en individuos que son genéticamente deficientes en la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Esta condición, que ocurre principalmente en caucásicos, se transmite en forma genética en el cromosoma X. Se caracteriza por hemólisis de las RBC. En su metabolismo, los fármacos como la primaquina, salicilatos y sulfonamidas producen peróxido, el cual oxida a la hemoglobina y las membranas de las RBC. La gravedad de la anemia varía con la sensibilidad genética del paciente; esto es, el grado de deficiencia de G6PD. Las dosis grandes de primaquina y cloroquina también se han asociado a metahemoglobinemia y leucopenia. Por lo tanto, las cantidades recomendadas no deben ser excedidas. Los antagonistas del ácido fólico se han asociado al síndrome de Stevens-Johnson. Ésta es una reacción inflamatoria intensa en la que la piel y las membranas mucosas causan que los ojos de los pacientes estén inflamados y pruríticos y el enfermo no pueda tragar. Debido a que esto puede ser una condición fatal, el agente agraviante debe ser descontinuado de inmediato y se requiere tratamiento de apoyo. Si aparece exantema o la cuenta de RBC disminuye de manera significativa o sucede una infección micótica activa, estos fármacos deben ser suspendidos de inmediato.

La mefloquina aumenta el potencial para cardiotoxicidad cuando se administra de manera concurrente con quinina o fármacos beta bloqueadores. Los aumentos en el intervalo PR y QT, indicativos de bloqueo en la conducción, son evidentes en el electrocardiograma (ECG). La mefloquina es un depresor miocárdico. Debido a que por lo común se administra con otros antipalúdicos en casos graves, debe administrarse por lo menos 12 horas después de la última dosis de quinina. La mefloquina también produce síndrome de Stevens-Johnson.

Sobredosis

No existe un antídoto para la sobredosis de fármacos antipalúdicos. El tratamiento es de apoyo, de acuerdo con los síntomas que se presentan. Los niños son particularmente sensibles a las 4-aminoquinolinas, con la muerte como resultado a la exposición de pequeñas dosis. Los síntomas varían desde dolor de cabeza, somnolencia, náuseas, vómito, colapso cardiovascular y convulsiones. Por lo general, la muerte es resultado de paro respiratorio y cardiaco.

Contraindicaciones

Los fármacos antipalúdicos están contraindicados en pacientes hipersensibles al fármaco o que tienen sensibilidad conocida a algún compuesto relacionado.

La quinina es el único antipalúdico que está contraindicado en el embarazo debido a su espectro de acciones depresoras en el músculo. Está designada por la FDA como categoría X en el embarazo: el riesgo para el feto derivado de la administración a una mujer embarazada sobrepasa cualquier beneficio posible en la madre.

Disentería

Dos microorganismos protozoarios, *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*, con frecuencia son responsables de producir **disentería** en los humanos. Estos microorganismos penetran al tracto GI del humano en la comida y el agua contaminadas e irritan los músculos del intestino, causan inflamación, dolor, **tenesmo** y diarrea. La intensidad de estos síntomas depende del microorganismo que produce la respuesta. Por ejemplo, cuando la infección se limita al tracto intestinal, el principal síntoma es la diarrea, que puede resultar en pérdida de agua corporal y **electrólitos**, los cuales dejan al paciente sintiéndose fatigado y deshidratado. *Entamoeba histolytica* puede causar daño adicional debido a que invade el tejido hepático y produce amibiasis hepática (hepatitis amébica). En las fases de la hepatitis amébica, los microorganismos se anidan en la pared del hígado y crean una reacción inflamatoria; esto por lo general resulta en la formación y acumulación de pus (absceso hepático), aun cuando no haya síntomas presentes.

Fármacos antidisentéricos

Muchos fármacos son útiles en el tratamiento de la disentería. La elección se basa con frecuencia en el sitio de la infección protozoaria (véase cuadro 43:2). La amibiasis intestinal aguda se trata en la actualidad con una combinación de fármacos.

Mecanismo de acción

La paromomicina y las tetraciclinas son antibióticos que disminuyen las infecciones protozoarias en los

CUADRO 43:2 Fármacos efectivos en el tratamiento de infecciones por protozoarios

SITIO DE INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS ORAL EN EL ADULTO
Entamoeba histolytica:		
Intestino	Yodoquinol	650 mg tid por 20 días
	Metronidazol	500 a 750 mg tid por 5 a 10 días
	Sulfato de paromomicina	25 a 35 mg/kg en tres dosis divididas por 5 a 10 días
	Tetraciclinas	100 mg una vez al día adjunto al tratamiento amebicida
Hígado y pared	Cloroquina*	100 mg/día por dos días después 500 mg/día hasta por tres semanas
	Metronidazol	500 a 750 mg tid por 5 a 10 días
Giardia lamblia:		
Intestino	Metronidazol	250 mg tid por 7 días
Trichomonas vaginalis:		
Tracto genitourinario	Metronidazol	2 g en un día para mujeres; 500 mg bid por 7 días para varones

* La cloroquina hidroclorada es la formulación parenteral que se administra IM 4 a 5 mg (200 a 250 mg) por 10 a 12 días.

intestinos por inhibición de la disponibilidad de nutrientes a los microorganismos. Debido a que la flora normal del intestino (bacteria) proporciona los nutrientes necesarios para la supervivencia de los protozoarios infectantes, los antibióticos como paromomicina y las tetraciclinas destruyen la flora intestinal y de esta forma afectan la supervivencia de los protozoarios. La eliminación de las bacterias intestinales "mata de hambre" a los protozoarios y disminuye su multiplicación. La paromomicina también tiene una acción amebicida directa contra *Entamoeba histolytica*. El metronidazol representa un gran avance en el tratamiento de la disentería, debido a que es un fármaco sistémico contra varias bacterias anaerobias y protozoarios. El metronidazol se distribuye muy bien en muchos tejidos, incluyendo hueso, bilis, intestinos y abscesos dentro del hígado. Por lo tanto, el metronidazol tiene actividad amebicida en todas las fases de la amibiasis (intestinal y hepática).

La mayor parte de los agentes de esta clase sólo son útiles en las infecciones protozoarias intestinales. En la actualidad, el metronidazol se considera el fármaco de elección en el tratamiento de la disentería aguda intestinal. En casos moderados a graves de amibiasis se utilizan yodoquinol y cloroquina. La cloroquina tiene su principal valor en el tratamiento de la hepatitis amebiana. Estos fármacos tal vez dañen el DNA del protozoario, por lo que el microorganismo no puede reproducirse de manera adecuada. Como resultado, estos dos fármacos son amebicidas de acción directa.

Farmacocinética

El metronidazol y la cloroquina se absorben fácilmente después de la administración oral. La cloroquina se redistribuye muy lentamente en el tejido, se metaboliza ligeramente (30%) y se excreta en la orina casi sin cambios (70%). El metronidazol se metaboliza en el hígado a conjugados tricomonicidas activos. Por lo tanto, el fármaco se puede acumular en pacientes con enfermedad hepática intensa, quienes deben ser vigilados de manera más cercana; sin embargo, el fármaco se puede administrar. La principal vía de eliminación del metronidazol es la orina. La paromomicina no se absorbe o metaboliza dentro del tracto GI. Esta característica facilita su contacto con los microorganismos dentro del intestino. Después se excreta sin cambios (100%) en las heces.

El metronidazol cruza la placenta y se distribuye en los tejidos fetales. Aunque no se ha relacionado con anormalidades en el humano, ha producido actividad mutagénica *in vitro* (análisis de tubo de ensayo). Por este motivo no se recomienda su uso en el primer trimestre del embarazo cuando ocurre la división celular activa y el desarrollo. Se administra para tricomoniasis durante el segundo y tercer trimestres.

Efectos adversos

La mayor parte de los amebicidas producen efectos adversos como náuseas, vómito, cólicos abdominales y diarrea. La diarrea por lo general cede cuando el fármaco se suspende y los microorganismos infecciosos son erradicados. Los efectos adversos comunes del metronidazol incluyen náuseas, diarrea, ardor vaginal y uretral y dolor de cabeza. Los individuos que están tomando metronidazol no deben ingerir bebidas alcohólicas, ya que el metronidazol produce una **reacción tipo disulfiram** con el alcohol, que puede ser muy desagradable.

Los derivados de las quinolonas son probablemente los agentes más tóxicos de esta clase. Estos fármacos se han relacionado con la producción de estimulación del SNC, amnesia, neuropatía periférica y atrofia óptica, la cual puede ser permanente. Los fármacos amebicidas están contraindicados en pacientes con daño hepático o renal, disfunción visual o hipersensibilidad conocida a los fármacos.

La paromomicina es un antibiótico aminoglucósido producido por el moho *Streptomyces rimosus*. Como sus primos, la neomicina y la kanamicina, la paromomicina desarrolla efectos bactericidas de resistencia cruzada. Ya que no se absorbe, es poco probable que produzca la misma toxicidad renal y los problemas auditivos derivados de los otros aminoglucósidos. Sin embargo, con el uso prolongado en la infección grave, se debe tomar en cuenta el potencial para producir efectos adversos.

Otras infecciones por protozoarios

Giardia lamblia

Giardia lamblia es un protozoario flagelado que reside en el intestino. Penetra debido a condiciones no sanitarias, como la entrada de drenaje en el abastecimiento local de agua. Los viajeros y los niños son los grupos más afectados. El microorganismo se adhiere a las membranas del intestino. A medida que se multiplica se esparce en las heces, se excreta hacia el agua o se transmite a los compañeros sexuales por la relación sexual. La infestación por agua puede existir en el agua clorada que no ha sido filtrada de manera adecuada. El tratamiento de elección es el metronidazol, 250 mg diarios durante siete días.

Toxoplasma

La toxoplasmosis es causada por otro protozoario, *Toxoplasma gondii*, el cual utiliza a cualquier mamífero como huésped. El toxoplasma más común ha sido identificado en la materia fecal de los gatos domésticos. Al parecer, los animales consumen carne cruda o poco cocida que contiene quistes de

protozoarios, los cuales se adhieren al tejido intestinal y se multiplican. El huésped asintomático esparce los ooquistes en las heces y brinda una oportunidad para los niños y adultos de ser expuestos a los ooquistes. Los humanos acceden al material fecal contaminado al limpiar las cajas de sus gatos mascotas y distribuyen el material en el aire, el cual es entonces inhalado o queda en las manos que no han sido lavadas de manera adecuada después de esta tarea. Los niños también pueden estar expuestos en las áreas de juego donde los gatos han defecado. Se les advierte a las mujeres que no limpien las cajas de sus mascotas durante el embarazo, con el fin de minimizar la oportunidad de exposición a una infección potencial. Esto también se ha llamado "enfermedad por arañazo de gato", ya que el potencial de un animal infectado para transmitir los quistes a un huésped humano arañando la piel o las membranas mucosas cercanas a los ojos, ya sea jugando o en una conducta agresiva, pone a la sangre en contacto con el microorganismo.

Si la paciente es infectada muy temprano en el embarazo, *Toxoplasma* inducirá el aborto, que se observa en la paciente como pérdida del primer trimestre. En general, el aborto no es raro durante este periodo, y en ausencia de sintomatología significativa la toxoplasmosis pasa inadvertida. Las mujeres embarazadas que contraen la infección durante el segundo y tercer trimestres pueden pasar el microorganismo al neonato. Los síntomas pueden variar desde malestar leve, dolor muscular y fiebre baja que es autolimitante hasta una infección aguda fulminante. Las manifestaciones más notables ocurren en pacientes que están comprometidos, como aquellos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En Estado Unidos se encuentra más comúnmente como encefalitis.

Farmacoterapia

Los fármacos efectivos en el tratamiento de la toxoplasmosis incluyen pirimetamina, 25 a 50 mg/día por vía oral por cuatro semanas, en conjunto con tratamiento de sulfonamidas. Los lactantes congénitamente infectados pueden recibir pirimetamina cada dos o tres días hasta por un año. De igual manera, la tasa de recaída en los pacientes con SIDA garantiza la administración del fármaco de manera indefinida. Debido a que la pirimetamina afecta el metabolismo del ácido fólico, se toman 10 mg de ácido folínico diariamente por la duración del tratamiento.

Trichomonas

Trichomonas vaginalis es un protozoario que infecta el tracto urogenital del varón (vejiga y uretra). Ya que este microorganismo se transmite a menudo a las mujeres a través de la relación sexual, la **tricomoniasis** se considera una enfermedad de transmisión sexual (STD). Las relaciones sexuales con un varón infectado pueden causar una infección tricomonal vaginal. La tricomoniasis se asocia al uso de métodos de anticoncepción sin barrera. Por lo general, la mujer está al tanto de la infección, ya que se produce una fuerte descarga vaginal que se acompaña de sangrado intermenstrual y comezón. No obstante, muchas mujeres albergan al organismo sin experimentar molestias (son **asintomáticas**). El tratamiento adecuado de esta infección protozoaria incluye a ambos compañeros. Si los individuos infectados no se tratan de manera simultánea, la infección reincidirá rápidamente en cualquiera de las dos personas.

El fármaco de elección utilizado para erradicar a *Trichomonas vaginalis* es el metronidazol. Es un tricomonicida eficaz cuando se administra por vía oral (2 mg en dosis única o la dosis dividida en un día, o 250 mg tres veces al día por siete días consecutivos), tanto para el varón como para la mujer. En ocasiones, el metronidazol se utiliza en conjunto con duchas vaginales con vinagre.

Los efectos adversos comunes del metronidazol incluyen náuseas, diarrea, ardor vaginal y uretral y dolor de cabeza. El metronidazol produce una reacción tipo disulfiram con el alcohol, por lo que los pacientes deben ser advertidos de evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento (esto incluye OTC con 10 a 20% de contenido de alcohol). Se ha sospechado que el metronidazol es potencialmente carcinógeno en animales, por lo que no debe utilizarse de manera indiscriminada en el tratamiento de la tricomoniasis. Pero para el uso a corto plazo es un fármaco relativamente seguro y valioso en el tratamiento de la tricomoniasis. Aunque el metronidazol se ha utilizado durante el embarazo sin resultados adversos, como precaución no debe administrarse durante el primer trimestre del embarazo. Cuando se administra en el segundo o tercer trimestre, el esquema de siete días debe utilizarse en vez del de dosis de 2 g.

Fármacos antihelmínticos

Las infestaciones por helmintos parásitos son una causa principal de enfermedad alrededor del mundo. Sin embargo, en Estados Unidos, las infestaciones parasitarias encontradas de manera más frecuente son por oxiuros, áscaris y tenia enana, como se muestra en el cuadro 43:3. Estos parásitos penetran al tracto GI del humano cuando se ingiere comida o tierra contaminada con el huevo del parásito. Entonces los helmintos maduran y se multiplican en los intestinos. Con frecuencia, cuando existe una infestación fuerte, los helmintos se pueden ver en las heces. En ocasiones, ciertos helmintos entran al tejido muscular y lo penetran. Por lo general las infestaciones parasitarias por helmintos producen síntomas como

diarrea, náuseas, pérdida del apetito, comezón intensa y cólicos abdominales. Las uncinarias y tenia enana son especialmente peligrosas debido a que estos parásitos pueden perforar las membranas del intestino y causar pérdida de sangre, anemia y hemorragia. Cuando se diagnostican en etapa temprana, la mayor parte de las infestaciones parasitarias por helmintos están confinadas al tracto intestinal. La administración oral de fármacos antihelmínticos lleva a los medicamentos a contacto directo con los parásitos a través del tracto GI (véase cuadro 43:4).

Mecanismo de acción

La mayor parte de los fármacos antihelmínticos no se absorben bien, y por lo tanto permanecen en contacto cercano con los parásitos. En general, estos medicamentos producen parálisis muscular en los helmintos y disminuyen su motilidad. También inhiben las funciones metabólicas de los parásitos. Después de que los parásitos son inmovilizados, la acción peristáltica del intestino puede llevar a los helmintos y sus huevos fuera del cuerpo. Por lo general se administra un laxante para aumentar la actividad intestinal y facilitar el vaciado del intestino, por lo que los helmintos y los huevos son excretados en las heces. Las formas enquistadas de los parásitos (en el músculo) pueden requerir terapia farmacológica más intensa para removerlos.

Dos fármacos en esta clase, pirantel y piperacina, afectan directamente la contracción muscular en los helmintos por diferentes mecanismos. La piperacina bloquea las respuestas de los helmintos a la acetilcolina (ACH), lo que causa parálisis flácida (inactivación del receptor), en tanto que el pirantel inhibe las colinesterasas (elevación de ACH), que conduce a bloqueo neuromuscular despolarizante. Estos dos fármacos no deben ser coadministrados para tratar los áscaris debido a que sus mecanismos de acción contrarrestarán el efecto terapéutico cuando se dan juntos. Las interacciones farmacológicas informadas que ocurren con los antihelmínticos, antivirales y fármacos antimicóticos se presentan en el cuadro 43:5.

CUADRO 43:3 Helmintos parásitos que infectan a los humanos

NOMBRE CIENTÍFICO	NOMBRE COMÚN
Ascaris lumbricoides	Áscaris
Enterobius vermicularis	Oxiuro
Hymenolepis nana	Tenia enana
Taenia saginata	Tenia saginata
Taenia solium	Tenia solium
Necator americanus	Uncinaria
Trichinella spiralis	Triquinosis

Efectos adversos

Muchos de los fármacos antihelmínticos son derivados del antimonio, el cual por lo general es bien tolerado por los huéspedes humanos. Los efectos adversos comunes incluyen náuseas, fiebre, dolor de cabeza, cólicos y diarrea. También se ha informado de tinnitus, hipotensión y parestesia. Estos medicamentos deben utilizarse con precaución en pacientes que tienen enfermedad renal, cardiaca o hepática intensa. Las mujeres embarazadas y los niños pequeños pueden ser especialmente sensibles a los efectos adversos de estos fármacos.

CUADRO 43:4 Fármacos efectivos en el tratamiento de infestaciones parasitarias por helmintos

FÁRMACO	USO	DOSIS ORAL EN EL ADULTO
Mebendazol	Oxiuros	100 mg una vez
	Áscaris y uncinarias	100 mg bid por tres días
Prazicuantel	Tenia enana	20 mg/kg tid por un día
Pamoato de pirantel	Áscaris y oxiuros	11 mg/kg de peso corporal con una dosis máxima de hasta 1 g
Tiabendazol	Áscaris	22 mg/kg/dosis < 70 kg; 1.5 g/dosis > 70 kg en dos dosis diarias por 2 a 3 días

Consideraciones especiales

En el tratamiento de las infestaciones parasitarias por helmintos, todos los miembros de la familia deben ser aconsejados para lavarse las manos y las uñas antes de las comidas y después de los movimientos intestinales. Para evitar la reinfección, se debe recordar a la familia que se lave diariamente el área perianal. En general, todos los miembros de la familia recibirán tratamiento en tanto no haya evidencia de que los helmintos aún están presentes. Para algunas infestaciones (oxiuros), la medicación se toma como una dosis inicial y después se repite tres semanas después si persisten los helmintos en las muestras de heces. En el tratamiento de tenia enana, los pacientes no se consideran curados sino hasta que las heces son negativas para helmintos por tres meses.

Interacciones farmacológicas

Los efectos adversos más críticos implican la precipitación de convulsiones o arritmias cardiacas. La halofantrina, la cloroquina y el ácido valproico deben utilizarse con precaución si se aplican de manera concomitante con mefloquina, debido a que existe riesgo significativo de producir convulsiones. Los fármacos beta-bloqueadores y los depresores cardiacos, como quinina, que son administrados con mefloquina, son aptos para inducir trastornos de conducción que llevan a arritmias y a paro potencial.

Los fármacos que disminuyen la depuración de los medicamentos antiprotozoarios, como la cimetidina, aumentan los niveles sanguíneos y predisponen al paciente a posibles eventos adversos. El tratamiento con cimetidina debe ser interrumpido hasta que la infección por protozoarios se estabilice. Por lo contrario, los antibióticos como la rifampina pueden inducir el metabolismo de las quinolinas y la quinina, y así disminuir su efectividad.

Los antiácidos que contienen aluminio pueden unirse a estos fármacos dentro del tracto intestinal cuando se dan de manera concurrente, lo que disminuye la absorción y efectividad. Las interacciones específicas se presentan en el cuadro 43:5.

CUADRO 43:5 Interacciones farmacológicas asociadas al uso de fármacos antiprotozoarios

FÁRMACO	ADMINISTRADA EN CONJUNTO CON	RESULTADO DE LA INTERACCIÓN
Cloroquina	Caolín cimetidina o trisilicato de magnesio	Disminución de la absorción de la cloroquina Disminución de la depuración de la cloroquina
Mefloquina	Bloqueadores beta-adrenérgicos	Ha ocurrido paro cardiaco
	Cloroquina	Aumento del riesgo de convulsiones
	Halofantina	Aumento del riesgo de bloqueo prolongado de la conducción cardiaca
	Ácido valproico	Disminución del ácido valproico en el control de las convulsiones
Pirimetamina	Metotrexato, sulfonamidas	Deficiencia sinergista del ácido fólico, aumento del riesgo de supresión de médula ósea
	Lorazepam	Ha ocurrido hepatotoxicidad leve
Quinina	Antiácidos con aluminio	Disminución de la absorción de quinina
	Antibióticos rifabutina, rifampina	Induce el metabolismo microsomal hepático de la quinina
	Cimetidina	Disminuye la depuración de la quinina
	Bloqueadores neuromusculares	La quinina puede potenciar el bloqueo neuromuscular causando dificultad respiratoria
	Anticoagulantes orales	La quinina puede deprimir la síntesis hepática de los factores de coagulación de la vitamina K
	Alcalinizadores urinarios, acetazolamida, bicarbonato de sodio	Aumenta la resorción renal que conduce a niveles tóxicos de quinina



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

La CBC y la cuenta plaquetaria de rutina deben realizarse periódicamente durante el tratamiento prolongado. Una caída del hematócrito y la hemoglobina puede indicar la aparición de anemia. La quinina y las aminoquinolinas, en particular, pueden inducir hemólisis que da por resultado anemia hemolítica en pacientes susceptibles. Antes de iniciar el tratamiento con quinolinas, la entrevista del paciente consiste en interrogar la posibilidad de deficiencia de G6PD en la historia familiar o personal. Los individuos susceptibles deben tener cambio en el esquema a administración semanal.

Los signos vitales y el ECG deben efectuarse antes del tratamiento y durante el mismo para identificar cambios potenciales en la conducción cardiaca. En especial con la mefloquina y la quinina, la prolongación de la conducción puede precipitar focos de escape que dan lugar a arritmias, fibrilación y paro.

Instrucciones generales a los pacientes

Los pacientes deben ser instruidos de tener cuidado al conducir, operar equipo o realizar tareas que requieran coordinación y destreza, debido a que la quinina y la mefloquina pueden causar visión borrosa, mareo y confusión.

Se debe instruir a los pacientes de tener cualquiera de estos fármacos lejos del alcance de los niños. La sobredosis es especialmente peligrosa con las quinolinas. En un evento de sobredosis, el paciente debe ser llevado a la sala de urgencias para manejo sintomático apropiado.

Administración del fármaco

Los pacientes deben ser instruidos de completar totalmente el esquema de tratamiento para asegurar la erradicación de los microorganismos. Para asegurar el cumplimiento óptimo del esquema de tratamiento, puede instruirse a los pacientes que tomen estos medicamentos con las comidas. Esto reducirá cualquier irritación gástrica.

Para algunos pacientes, el metronidazol puede tener un sabor metálico desagradable y evidente. Exhorte a los pacientes a continuar la medicación hasta que se haya terminado. Este fármaco oscurecerá la orina. Aunque el efecto no es dañino, los pacientes deben ser alertados acerca de esto para evitar preocupación innecesaria y desviación del esquema de tratamiento.

Notificar al médico

Los pacientes deben ser instruidos claramente de notificar al médico de inmediato para evaluación y suspensión potencial si desarrollan comezón, exantema o fiebre (indicativo de alergia) o dolor estomacal, dificultad para respirar, diarrea intensa, vómito, trastornos visuales o ruidos agudos en los oídos.

Uso en el embarazo

La quinina no debe administrarse a la mujer embarazada. Está designada por la FDA como categoría X del embarazo: el riesgo al feto sobrepasa cualquier beneficio posible en la madre. Si la paciente se embaraza durante el tratamiento, el médico debe ser notificado de inmediato y debe suspender el fármaco.

Aunque el metronidazol está designado por la FDA como categoría B del embarazo, no debe administrarse durante el primer trimestre.

Otros fármacos antiprotozoarios y antihelmínticos están designados por la FDA como categoría B o C del embarazo. Aunque el uso en mujeres embarazadas no se ha establecido mediante ensayos clínicos, si los fármacos son realmente necesarios se pueden aplicar.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Relacione la descripción en la columna izquierda con el término adecuado de la columna derecha.

___ **1.** Los ejemplos incluyen sodio, potasio y cloro.

___ **2.** Una infección por protozoarios transmitida por los mosquitos.

___ **3.** Procedimientos o medicaciones para prevenir, más que tratar, una enfermedad existente.

___ **4.** Condición en la que no existe evidencia externa de que una infección está presente.

___ **5.** Enfermedad de transmisión sexual.

___ **6.** Espasmo doloroso del esfínter anal.

___ **7.** Presente de manera continua en una región geográfica particular.

___ **8.** Condición caracterizada por evacuaciones acuosas frecuentes, tenesmo, fiebre y deshidratación.

a. asintomático
b. disentería
c. electrólitos
d. endémico
e. paludismo
f. profiláctico
g. tenesmo
h. tricomoniasis

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Qué enfermedades son producidas comúnmente por protozoarios? _____

2. ¿Cómo penetran al cuerpo estas infecciones por protozoarios? _____

3. Describa el ciclo de infección producido por *Plasmodium*. _____

4. ¿Qué se quiere decir con tratamiento profiláctico del paludismo? _____

5. ¿En qué difiere la profilaxis de la cura radical? _____

6. ¿Qué microorganismos producen disentería en los humanos? _____

7. ¿Qué fármacos son efectivos contra la disentería inducida por protozoarios? _____

8. ¿Por qué se considera la tricomoniasis una STD? _____

9. ¿Cuál es el fármaco de elección en el tratamiento de la tricomoniasis? _____

10. ¿Por qué se deben evitar las bebidas alcohólicas durante el tratamiento con metronidazol? _____

11. ¿Cuáles son las infestaciones parasitarias por helmintos que se encuentran en Estados Unidos? _____

12. ¿Por qué tenia enana y la uncinaria son potencialmente peligrosas? _____

13. ¿Cómo actúan los fármacos antihelmínticos? _____

14. ¿Por qué se administran laxantes como medicación adjunta en el tratamiento de las infestaciones parasitarias por helmintos? _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. La Sra. Juárez abandona el consultorio del ginecólogo con prescripciones para ella y su esposo debido a su diagnóstico de tricomoniasis. En cuanto sale, platica con usted y comenta que ella y su esposo saldrán en dos noches más a cenar a un restaurante de cuatro estrellas para celebrar su tercer aniversario. ¿Qué interacción farmacológica potencial se le debe advertir? _____

2. El Sr. Barros llama al consultorio de su médico quejándose de diarrea fétida significativa, molestia abdominal y pérdida de peso. Solicita una receta para algo, como *Lomotil*, a fin de controlar la diarrea. Usted recuerda una conversación que tuvieron hace algunas semanas acerca de un futuro viaje al parque de Yellowstone, donde planeaba acampar por un par de semanas. ¿Podrían las recientes vacaciones del Sr. Barros estar relacionadas con la diarrea actual? _____

3. ¿Cuál es el único antipalúdico que está contraindicado en el embarazo y por qué? _____

4. Susana viaja a México para unas vacaciones de una semana. Ha pedido algunos medicamentos en caso de que desarrolle disentería durante su viaje. Tiene siete meses de embarazo. Su médico ha decidido prescribir paromomicina. ¿Por qué éste es el medicamento de elección? _____

5. Rebeca tiene un embarazo de cinco meses y ha sido diagnosticada con tricomoniasis. Su médico ha decidido recetar metronidazol a ella y a su pareja. Éste se debe administrar por vía oral, 2 g en dosis única o en dosis dividida en un día, o 250 mg tres veces al día por siete días. ¿Qué esquema de dosificación debe ser prescrito para Rebeca? ¿Por qué? ¿Su compañero puede ser tratado con un esquema diferente de tratamiento? ¿Por qué sí o por qué no? _____

_____

_____



Conexión en Internet

Desde que podemos acceder a la red mundial a través de la Internet, los países que tienen brotes endémicos de paludismo, giardiasis y toxoplasmosis proporcionan excelente información acerca del manejo y prevención de estas enfermedades y de los protozoarios que las causan. Es sorprendente ver los pocos casos que hay en Estados Unidos en comparación con otros países. Trate la siguiente conexión en la red. Ingrese a www.yahoo.com/science/biology/parasitology. En la página web ingrese a *Malaria* o *World of Parasites* en el sitio de búsqueda.

a. El paludismo se presenta como una categoría que enlaza con otros sitios web de la enfermedad, como **Malaria Database.**
b. El sitio web **World of Parasites** contiene animación a color de los parásitos y de la enfermedad relacionada. Presione sobre cualquier país en el mapa mundial y aparecerá una lista de incidencia de enfermedades parasitarias de esa área. Seleccione Estados Unidos para ver la ocurrencia de paludismo, tricomoniasis y giardiasis. Compare entonces con la incidencia de nuestros vecinos de Norteamérica. ¿Cómo se compara Canadá con Estados Unidos? ¿Por qué México tiene mayor número de casos de los parásitos listados?
c. Regrese al menú de parasitología (yahoo.com/science/biology/parasitology). En esta ocasión ingrese *Parasitology Images List* y presione en *Protozoa*. Este sitio web presenta fotografías a color de los diferentes microorganismos, de cómo se encuentran en los líquidos corporales, por ejemplo *Trichomonas vaginalis* de un frotis vaginal, o *Plasmodium vivax* en sangre o tejido hepático.
d. Vaya a www.parasitology-online.com/ para un portal completo de revistas e información médica en parasitología y medicina tropical.

El Centro para el Control de Enfermedades y el Centro Nacional de Prevención para las Enfermedades Infecciosas, División de Enfermedades Parasitarias, CDC, mantiene un sitio web nacional amigable acerca de parásitos en www.dpd.cdc.gov/dpdx/. Este sitio enlaza a *Medical Letter*, una actualización en línea de la FDA en alertas de fármacos recientes y advertencias.

Vaya a www.findarticles.com para localizar artículos publicados de cualesquiera de los temas (giardiasis, paludismo, disentería) cubiertos en este capítulo. En la página principal introduzca la palabra o frase de interés en el sitio de búsqueda.

capítulo

44

Antisépticos y desinfectantes

Enfoque del capítulo

En este capítulo se describen los químicos que reducen el potencial para contraer una infección. Se explica cómo los antisépticos y los desinfectantes que son utilizados para el control y prevención de la infección son diferentes a los antibióticos, los cuales se usan para tratar la infección.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar este capítulo, será capaz de:

- explicar la diferencia entre disminuir el crecimiento bacteriano e inhibir todo el crecimiento bacteriano (erradicación)
- describir los mecanismos por los cuales los antisépticos disminuyen la función bacteriana
- nombrar cuatro químicos comunes que inhiben los microorganismos infecciosos
- explicar por qué estos químicos no se administran por la boca para tratar la infección

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

antiséptico: sustancia que inhibe el crecimiento de microorganismos sin destruirlos en su totalidad; se refiere a la sustancia utilizada en el tejido vivo.

argiria: decoloración negra permanente de la piel y las membranas mucosas, causada por el uso prolongado de soluciones de proteína de plata.

-cida: sufijo que denota matar, como en microorganismos.

desinfectante: sustancia que inhibe el crecimiento de los microorganismos que causan la enfermedad; se refiere a las sustancias utilizadas en superficies no vivas.

desnaturalización: causa destrucción de la función proteica de la bacteria; también desnaturalización del alcohol, dejándolo no apto para el consumo.

escara: corteza gruesa o costra que se desarrolla después de que la piel se ha quemado.

esterilización: proceso que causa destrucción de todos los microorganismos.



hipersensibilidad: respuesta exagerada, como exantema, edema o anafilaxis, que se desarrolla después de la exposición a ciertos fármacos o químicos.

irrigación: limpieza (lavado) de una herida o cavidad con grandes volúmenes de líquido.

lisis: desintegrar o disolver.

nosocomial: infección adquirida en un hospital como resultado de estar ahí.

-stático: sufijo que denota inhibición de, como en microorganismos.

úlcera por decúbito: ulceración por posición acostado.

yodóforo: compuesto que contiene yodo.

INTRODUCCIÓN

Los antisépticos y desinfectantes se utilizan para controlar y prevenir la infección. Estos fármacos se pueden distinguir de otros antimicrobianos en que por lo general son soluciones químicas (por ejemplo, alcoholes, aldehídos o yodóforos) que se aplican en forma tópica a superficies como la piel, las membranas mucosas u objetos inanimados (pisos, paredes o instrumentos) en que los microorganismos pueden estar presentes. El principal modo de aplicación es mediante algodón, esponja, solución para frotar o en ocasiones enjuague bucal.

Los antisépticos y desinfectantes destruyen los microorganismos en contacto. El término **antiséptico**, sin embargo, se asocia de manera más frecuente a la erradicación o inhibición del crecimiento microbiano en las superficies del tejido vivo. Los **desinfectantes**, por otra parte, disminuyen el riesgo de infección destruyendo los microbios patógenos en superficies no vivas. Ni los antisépticos ni los desinfectantes están hechos para ser ingeridos o inyectados con el propósito de destruir a los microorganismos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los antisépticos y desinfectantes destruyen a las bacterias al impedir el metabolismo celular o por **desnaturalización** de la proteína bacteriana. Además, estos agentes pueden disminuir la tensión superficial de las paredes celulares bacterianas, lo que causa edema y **lisis** de las células (se desintegran o disuelven). Los químicos que desnaturalizan proteínas o disminuyen la tensión superficial tienen inicio de acción más inmediata que los que ejercen una acción antimicrobiana mediante metabolismo de la célula. Las soluciones de metales pesados (mercurio o plata) y el hexaclorofeno inhiben los sistemas enzimáticos de la célula. Alcohol, formaldehído, glutaraldehído y clorhexidina alteran la integridad de la membrana celular.

Los químicos que matan microorganismos (**-cida**) se denominan *germicidas, bactericidas, fungicidas* o *virucidas,* dependiendo del tipo de microorganismo que afecten. Los químicos que disminuyen o inhiben el crecimiento sin erradicar a los microorganismos se consideran agentes **–státicos**, como los *bacteriostáticos* o *fungistáticos*. Las soluciones antisépticas y desinfectantes difieren en su potencia antimicrobiana (bactericida *versus* bacteriostático), espectro de actividad y duración de acción. Algunos de estos químicos son no selectivos en su acción antimicrobiana y tienen actividad de amplio espectro. El formaldehído, el glutaraldehído y las soluciones que contienen yodo, los cuales son efectivos contra bacterias, esporas bacterianas, hongos, virus y protozoarios son agentes de amplio espectro. Los químicos más selectivos, como el hexaclorofeno y el cloruro de benzalconio, son principalmente eficaces contra las bacterias grampositivas. El alcohol (soluciones de alcohol etílico a 40 a 70%) es bactericida para las formas vegetativas de bacterias grampositivas y gramnegativas, en tanto que el cloruro de benzalconio, el cloruro de cetilpiridinio y el timerosal pueden ser más bacteriostáticos. En el cuadro 44:1 se presentan ejemplos de los antisépticos y desinfectantes más comúnmente utilizados.

Esterilización

La erradicación completa de todos los microorganismos puede llevarse a cabo con los desinfectantes. No es práctico esterilizar con vapor grandes áreas, por ejemplo una sala de operaciones completa. Es mucho más fácil desinfectar el área. Ya que los microorganismos se afectan a diferentes grados por el espectro de desinfectantes disponibles, por lo general se aplica una secuencia de soluciones desinfectantes.

Las superficies, sean paredes, uñas o heridas abiertas, deben ser limpiadas exhaustivamente antes de utilizar desinfectantes o antisépticos. La materia orgánica (pus, moco o exudado de proteínas), polvo u otro material extraño disminuye la actividad del desinfectante o antiséptico formando un complejo

CUADRO 44:1 Ejemplos de antisépticos y desinfectantes

FÁRMACO	ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA PRIMARIA
Alcoholes*	
etanol, alcohol etílico; isopropanol, alcohol isopropil	Bacterias vegetativas
Aldehídos*	
formaldehído	Bacterias, esporas, hongos, virus
glutaraldehído	
Biguanidas*	
clorhexidina	Bacterias, esporas, hongos, virus
Compuestos halogenados*	
yodo, tintura de yodo	Bacterias, esporas, hongos, virus
hipoclorito de sodio	
mezcla de hipoclorito de sodio	
Yodóforos**	
yodo-povidona	Microorganismos vegetativos y esporas
yodo-poloxámero	
Metales pesados**	
nitromersol (mercurial)	Formas vegetativas de bacterias y hongos
timerosal (mercurial)	
nitrato de plata	
proteína de plata	
sulfadiacina de plata	
Agentes oxidantes	
peróxido, peróxido de hidrógeno	Microorganismos vegetativos
Fenoles**	
hexaclorofeno	Bacterias vegetativas grampositivas
triclosan/irgasan	Bacteriostático para bacterias vegetativas grampositivas y gramnegativas
Compuestos de amonio cuaternario**	
cloruro de benzalconio	Bacterias vegetativas grampositivas
cloruro de cetilpiridinio	

* Bactericida ** Bacteriostático

Nota: Los antisépticos en general y los desinfectantes en particular nunca deben ser ingeridos o inyectados para destruir microorganismos.

con el ingrediente activo (yodo, hexaclorofeno o formaldehído) o simplemente bloqueando la penetración a un área de actividad microbiana. El polvo y la materia orgánica pueden ser removidos primero lavando con un jabón medicado o detergente. Dependiendo de la naturaleza de la superficie que se va a tratar, se puede aplicar ampliamente una mezcla de alcohol, fenoles y yodóforos sobre el área. Algunas combinaciones de desinfectantes son incompatibles; por ejemplo, los compuestos de amonio cuaternario son inactivados por el contacto con jabones o algodón.

Bajo condiciones óptimas (esto es, aplicación de una concentración apropiada de soluciones químicas a una superficie particular por un tiempo determinado), incluso los desinfectantes de corto espectro pueden ser efectivos para **esterilizar** un área local. Las esporas bacterianas son particularmente difíciles de destruir, y pueden ser eliminadas aumentando el tiempo de contacto desinfectante-superficie. Se han recomendado varios tiempos de exposición desinfectante-superficie, en particular antes de los procedimientos quirúrgicos. Estos periodos incluyen un lavado de dos minutos con jabón, seguido de lavado de dos minutos con alcohol, luego lavado de cinco a 10 minutos mediante cepillo con yodóforo. El ritual particular de la desinfección quirúrgica varía entre los organismos individuales. A pesar de una potencia baja o moderada, la eficiencia antimicrobiana puede aumentarse combinando al agente con alcohol. No es raro encontrar alcohol etílico o isopropil como vehículo activo para la clorhexidina, el cloruro de benzalconio, hexaclorofeno y yodo. El término "vehículo activo" quiere decir que la solución utilizada para disolver o diluir el antiséptico es capaz de matar microorganismos por sí misma. Por lo tanto, la actividad del vehículo activo contribuye a la actividad general de matar a los gérmenes.

Principales usos

Los microorganismos son ubicuos y migran libremente por la piel, el pelo y los muebles, y en corrientes de aire. Dado un ambiente óptimo que apoye la colonización, cualquier microbio puede producir una infección. Un proceso infeccioso que se localice en la superficie cutánea a menudo puede ser tratado en forma expedita sin el uso de antibióticos sistémicos, minimizando así el riesgo de infección futura.

Una consecuencia grave de cualquier infección, incluyendo una originalmente localizada en la superficie de la piel, es la migración de los microorganismos patógenos a la circulación general. En casa, las heridas simples y las abrasiones de la piel proporcionan a los patógenos potenciales una vía de acceso a la circulación. En hospitales y otras instituciones de cuidados de la salud, el riesgo de infección se complica por el tipo de herida, como **úlcera por decúbito** (ulceración por la posición acostado), traumatismo o quirúrgica, así como el potencial para contraer una infección nosocomial. Las infecciones **nosocomiales** (infecciones adquiridas en un hospital) se desarrollan cuando los pacientes están en un hospital y son característicamente virulentas y difíciles de erradicar. Pueden resultar de catéteres (por ejemplo, tracto urinario o terapia intravenosa), los cuales son una vía para la entrada de microorganismos al organismo. Estas infecciones resultan de la hospitalización prolongada o por disminución de la resistencia del paciente (por ejemplo, sujetos de alto riesgo, ancianos, desnutridos, quemados o inmunosuprimidos).

En esta era de antibióticos sistémicos altamente efectivos, los antisépticos tienen una aplicación limitada en el tratamiento de infecciones. Los antisépticos y desinfectantes son útiles para disminuir el crecimiento microbiano y la contaminación, y así reducir el riesgo de infección (en especial la infección de una herida) de fuentes exógenas. Este aspecto es particularmente importante durante los procedimientos quirúrgicos, donde la infección local puede retrasar en forma significativa la curación de la herida (incisión), así como poner en riesgo la salud general del paciente con el desarrollo de una infección sistémica.

Los antisépticos se utilizan para limpiar e **irrigar** las heridas, cortes y abrasiones, para preparar (desinfectar) la piel de los pacientes antes de cirugía o inyección, y para organizar el equipo quirúrgico antes de la cirugía. Un antiséptico ideal mata las bacterias con una duración de acción persistente y no irrita ni sensibiliza la piel. Es imposible esterilizar la piel sin dañar el tejido. Por lo tanto, los objetivos del tratamiento antiséptico consisten en disminuir la oportunidad de las bacterias de entrar al cuerpo y permitir los mecanismos de defensa normales para continuar sin interrupción el proceso de curación. El cuadro 44:2 menciona ejemplos del uso antiséptico.

El yodo quizá sea superior a todos los antisépticos para desinfectar la piel. Se trata de un potente germicida de acción rápida y efectivo contra bacterias, protozoarios y virus. Aunque mucho más eficaz que la solución acuosa, la tintura de yodo se asocia a tinción residual y dolor local. La sensación punzante se debe principalmente al vehículo con alcohol de la tintura (2% de yodo en 50% de etanol). Los complejos de yodo (**yodóforos**) causan menos irritación y tinción, y aunque sólo son bacteriostáticos, con frecuencia se utilizan como preparaciones quirúrgicas. En general, las preparaciones que contienen yodo son para uso tópico y no son adecuadas para tomarse por vía oral.

CUADRO 44:2 Indicaciones para el uso de antisépticos y desinfectantes

NOMBRE QUÍMICO	CONCENTRACIÓN	USO DESINFECTANTE	USO ANTISÉPTICO
alcohol, isopropiletílico	Solución 40-70% Solución 70-90%	Desinfecta instrumentos, ámpulas	Preparar la piel antes de la inyección
cloruro de benzalconio	Soluciones 0.02-0.5%	Preservación de instrumentos, ámpulas, artículos de goma; desinfecta equipo de la sala de operaciones	Tratamiento preoperatorio de la piel denudada, membranas mucosas; irrigación de heridas profundas, vagina; tratamiento tópico del acné; preservativo en productos oftálmicos
gluconato de clorhexidina	Solución 1% Emulsión 4%	—	Limpiar heridas de la piel, cepillado quirúrgico, lavado de las manos, enjuague bucal para úlceras aftosas; mantener lejos de orejas y ojos
formaldehído	Solución 10-37%	Esterilización en frío del equipo; fijador del tejido, preserva cadáveres	Evitar el contacto con la piel o membranas mucosas; siempre diluir en una solución a 37%
glutaraldehído	Solución 2%	Esterilización en frío de instrumentos quirúrgicos; fumigación (aerosol) de salas de operación	Utilizar sólo en objetos inanimados
hexaclorofeno	Espuma, jabones, soluciones 0.25-3%	—	Cepillado quirúrgico, limpiador de la piel; uso con precaución en lactantes y pacientes quemados donde puede ocurrir la absorción
peróxido de hidrógeno	Solución 1.5-3%	—	Limpieza de la herida, enjuague bucal para la infección de Vincent; el uso oral excesivo causa lengua vellosa
yodo	Solución 2%	—	Tratamiento tópico de la piel; germicida, tiñe la piel y la ropa
nitromersol	Solución 0.2% Tintura 0.5%	Desinfecta instrumentos	Tratamiento tópico de la piel, abrasiones, irriga las membranas mucosas
oxicloroseno de calcio	Solución 0.5%	—	Limpiador preoperatorio de la piel, irrigación local durante la cirugía, irrigación oftálmica
yodo-poloxámero	Cepillo, torunda 1-5%	—	Preparación preoperatoria de la piel, limpia las heridas; menos irritante que el yodo
yodo-povidona	Espuma, torunda, ducha, gel 0.5-10%	Desinfecta instrumentos	Cepillado preoperatorio, antiséptico posoperatorio, usado a menudo en úlceras por decúbito, quemaduras, laceraciones, preparación de la piel antes de las inyecciones y línea de hiperalimentación, solución de bañera
nitrato de plata	Solución 0.1-0.5%	—	Tratamiento de la conjuntiva, piel quemada

(*continúa*)

CUADRO 44:2 Indicaciones para el uso de antisépticos y desinfectantes (*continuación*)

NOMBRE QUÍMICO	CONCENTRACIÓN	USO DESINFECTANTE	USO ANTISÉPTICO
proteína de plata	Solución 5 a 25%	—	Tratamiento tópico de la inflamación de ojo, nariz o garganta; el uso prolongado resulta en decoloración permanente de la piel (argiria)
sulfadiacina de plata	Crema 1%	—	Tratamiento tópico de sepsis de heridas en quemaduras de segundo y tercer grados
hipoclorito de sodio	Solución 4 a 6% Antiséptico 0.15 a 0.5%	Desinfecta paredes, pisos	Irrigación de la herida, evitar el contacto con el pelo (decolora)
timerosal	Crema, ungüento 0.1%, oftálmico 0.02%	—	Preparación preoperatoria de la piel, antiséptico para ojos, nariz, garganta, membranas uretrales, heridas; contraindicado en pacientes sensibles a los compuestos de mercurio

El alcohol etílico es un antiséptico efectivo en concentraciones menores de 70%, en tanto que el alcohol isopropil (frotarse con alcohol) es bactericida en todas las concentraciones (50 a 90%). El alcohol puede utilizarse solo o en combinación con otros agentes tópicos para desinfectar la piel antes de cirugía o inyección hipodérmica. Las preparaciones de alcohol, como las tinturas, aumentan la penetrabilidad de ingredientes antisépticos adicionales, los cuales mejoran la eficiencia antiséptica pero pueden incrementar la irritación de la piel. La mayor parte de las preparaciones en paños o cepillos contienen alcohol isopropil, el cual se evapora rápidamente después de la aplicación tópica. Debido a que el alcohol isopropil causa vasodilatación local, en ocasiones ocurre aumento del sangrado en el sitio de punción.

El hexaclorofeno es una preparación bacteriostática, principalmente eficaz contra bacterias grampositivas. A pesar de su selectividad, es útil como limpiador de piel y para el cepillado quirúrgico, debido a que los patógenos potenciales que residen en la superficie de la piel con frecuencia son bacterias grampositivas. Con el uso repetido, el hexaclorofeno se acumula en la piel y mantiene su respuesta bacteriana.

El peróxido de hidrógeno, un agente oxidante, tiene utilidad limitada debido a que no penetra bien, y rápidamente se rompe en oxígeno molecular y agua. La solución medicinal estándar es un antiséptico débil que contiene peróxido de hidrógeno en agua al 3%. La efervescencia puede facilitar la limpieza mecánica del tejido desbridado que rodea a una herida superficial. El peróxido de hidrógeno se recomienda como enjuague bucal para el tratamiento de la infección de Vincent (inflamación de las encías); sin embargo, su uso continuo puede producir hipertrofia papilar de la lengua, conocida como "lengua vellosa". Este efecto cede cuando se suspende el tratamiento. La clorhexidina, una preparación quirúrgica bactericida, también es útil como enjuague bucal para el tratamiento de úlceras aftosas y para disminuir la cantidad de placa depositada en los dientes.

Entre las soluciones de metales pesados, actualmente disponibles como antisépticos, están los mercuriales orgánicos y los complejos de plata inorgánicos. El nitrato de plata por lo común se utiliza como antiséptico oftálmico en los recién nacidos para reducir la infección por gonococo. Es poco probable que ocurra resistencia del gonococo al nitrato de plata, como sucedería si se usaran antibióticos sistémicos. El nitrato de plata también se ha utilizado en el tratamiento de pacientes quemados. Sin embargo, ha sido desplazado por la sulfadiacina de plata, la cual penetra mejor la costra de las quemaduras y no produce tinción residual de la piel. Otras soluciones de plata producirán **argiria**, una decoloración negra permanente de la piel y las membranas mucosas.

Los mercuriales bacteriostáticos orgánicos (nitromersol y timerosal) no son eficaces, en tanto que sí lo son otros antisépticos disponibles, a pesar de su popularidad como preparaciones de primer auxilio en los fármacos de venta libre. Algunos antisépticos, notablemente cloruro de benzalconio, timerosal y cloruro de cetilpiridinio, también se encuentran en el cuidado del ojo y preparaciones de lentes de contacto, como preservativos para disminuir el crecimiento de la microflora.

Los desinfectantes se utilizan para limpiar y almacenar instrumentos quirúrgicos, para desinfectar las paredes y pisos de las salas de operaciones y para esterilizar (esterilización en frío) objetos que no pueden tolerar las altas temperaturas asociadas a los procedimientos de esterilización de rutina. Los desinfectantes comunes incluyen al formaldehído, glutaraldehído, hipoclorito de sodio, alcohol y nitromersol (véase cuadro 44:2). Ciertas soluciones, como el formaldehído y el glutaraldehído, son irritantes para la piel, ojos y tracto respiratorio en cualquier concentración, y deben utilizarse sólo en superficies inanimadas.

Efectos adversos y tóxicos

Los efectos adversos más comunes asociados al uso tópico de desinfectantes y antisépticos son en general sequedad, irritación, exantema e **hipersensibilidad** en la superficie de contacto. El formaldehído no puede utilizarse como antiséptico debido a que las concentraciones, lo suficientemente grandes como para ser antimicrobianas, dañarían al tejido vivo. La toxicidad al formaldehído se limita en general a la irritación local o reacción alérgica. Sin embargo, una exposición tópica repetida puede causar dermatitis eccematosa. De igual manera, con las preparaciones tópicas con yodo, los individuos muestran en ocasiones una reacción de hipersensibilidad. Se ha informado que los yodóforos penetran la **escara** de los pacientes quemados, que da lugar a incremento de la absorción de yodo. La toxicidad por yodo se puede manifestar como una erosión en el tracto gastrointestinal (GI) o hipotiroidismo. En los casos de ingestión accidental de yodo, el tiosulfato de sodio es el antídoto de elección. También puede utilizarse para remover tinciones de yodo.

Los antisépticos y ciertos desinfectantes no deben administrarse por vía oral. Algunos agentes son internamente tóxicos cuando se ingieren o se absorben en la piel en cantidades significativas. Se ha informado que la absorción de hexaclorofeno a través de la piel causa neurotoxicidades, las cuales se pueden manifestar como convulsiones y pueden ser fatales. El uso de hexaclorofeno no debe ser prolongado en pacientes que pueden estar predispuestos a absorber el compuesto a través de la piel, como lactantes prematuros o pacientes quemados. Cuando se toma por vía oral, el hexaclorofeno puede producir anorexia, vómito, cólicos abdominales, convulsiones y la muerte. Aunque el etanol es un componente de las bebidas alcohólicas, la ingestión de alcohol etílico puro (99%) puede ser fatal. El alcohol etílico y el alcohol isopropil no son para consumo, debido a que contienen agentes desnaturalizantes, metilisobutilcetona y aditivos de color que son venenosos.

El hipoclorito de sodio que se utiliza como irrigante en las heridas puede disolver los coágulos de sangre y retrasar la coagulación. En concentraciones mayores de 0.5% (solución de Dakin modificada) puede ser irritante para la piel.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Relacione la descripción en la columna izquierda con el término adecuado de la columna derecha.

___ **1.** Incluye respuestas como exantema, edema o anafilaxis, que se desarrollan después de la administración de ciertos fármacos.

___ **2.** Compuesto que contiene yodo.

___ **3.** Oscurecimiento permanente de la piel y membranas mucosas, causado por el uso prolongado de soluciones de proteína de plata.

___ **4.** Proceso que mata a todos los microorganismos.

___ **5.** La destrucción de la función proteica bacteriana.

___ **6.** Costra que se desarrolla después de que la piel se ha quemado.

a. argiria
b. desnaturalización
c. escara
d. hipersensibilidad
e. yodóforo
f. esterilización

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

7. Explique la diferencia entre un *antiséptico* y un *desinfectante*. _____

8. Diferencie entre una solución *-stática* y una solución *-cida*. _____

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Cómo son similares en sus usos clínicos los desinfectantes y los antisépticos? _____

2. ¿En qué difieren los antisépticos de los antibióticos? _____

3. ¿Qué es la esterilización en frío? _____

4. ¿Qué son las infecciones nosocomiales? _____

5. ¿Cuáles son los objetivos del tratamiento antiséptico? _____

6. ¿Por qué los antisépticos no se dan por vía parenteral o por la boca? _____

7. ¿Por qué el nitrato de plata se usa frecuentemente en los recién nacidos? _____

_____

_____

8. ¿Por qué el alcohol con frecuencia es un vehículo para otros antisépticos como el cloruro de benzalconio?

_____

_____

Lecturas adicionales

Alfa, M. J. 2001. A new hydrogen peroxide—based medical-device detergent with germicidal properties: comparison with enzymatic cleaners. *American Journal of Infection Control* June 29 (3):168.

Gardiner, A. 1995. Knowledge of disinfection. *Nursing Times* 91 (20):59.

Garland, J. S. 2001. A randomized trial comparing povidone-iodine to a chlorhexidine gluconate-impregnated dressing for prevention of central venous catheter infections in neonates. *Pediatrics* June 107 (6):1431.

Gould, D. 1994. The significance of hand drying in the prevention of infection. *Nursing Times* 90 (47):33.

Kasuda, H. 2002. Skin disinfection before epidural catheterization: Comparative study of povidone-iodine versus chlorhexidine ethanol. *Dermatology* 204 Suppl 1:42.

Webster, J. 2001. Water or antiseptic for periurethral cleaning before urinary catheterization: A randomized controlled trial. *American Journal of Infection Control* December 29 (6):389.

Wicks, J. 1994. Handle with care, aldehyde disinfectants. *Nursing Times* 90 (12):67.

parte

10

ANTINEOPLÁSICOS Y MEDICAMENTOS QUE AFECTAN AL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Capítulo 45

Agentes antineoplásicos

Tipos de cáncer
Medicamentos alquilantes
Antimetabolitos
Medicamentos antineoplásicos diversos

Capítulo 46

Inmunofarmacología

Sistema inmunológico
Medicamentos inmunosupresores
Medicamentos inmunoestimulantes

capítulo

45 Agentes antineoplásicos

Enfoque del capítulo

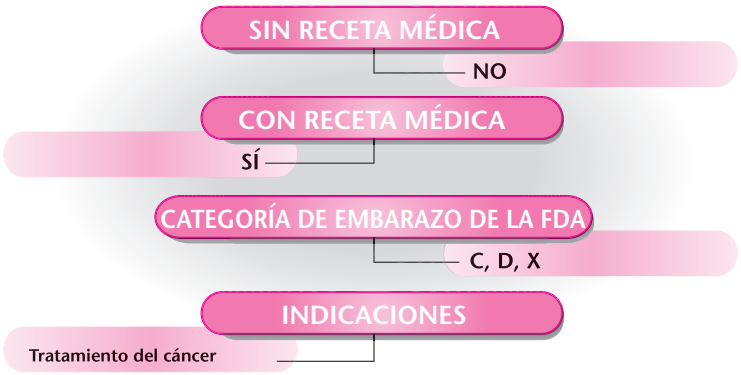
En este capítulo se describen las características biológicas de las células cancerosas y los métodos usados en el tratamiento del cáncer. Se explica cómo actúan los diferentes tipos de medicamentos antineoplásicos para destruir las células cancerosas, y las toxicidades que causan estos fármacos.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar este capítulo, será capaz de:

- mencionar dos diferencias entre las células normales y las células cancerosas
- mencionar tres tejidos que por lo regular son afectados por la toxicidad de los medicamentos
- describir el mecanismo de acción de los medicamentos alquilantes y los antimetabolitos
- explicar las acciones de los extractos de plantas, antibióticos y otros medicamentos que afectan las células cancerosas

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

alquilación: enlace químico irreversible que algunos medicamentos forman con los ácidos nucleicos y el DNA.

antimetabolito: fármaco cuya estructura química es similar a la de los metabolitos corporales normales, y que inhibe la función celular normal.

antineoplásico: medicamento que inhibe el crecimiento tumoral o la reproducción celular, usado para el tratamiento del cáncer.

cáncer: enfermedad que implica el desarrollo y la reproducción de células anormales.

maligno: de peligro para la vida: referente al crecimiento de un tumor que causa la disminución en la población de células normales.

metástasis: diseminación de células cancerosas de sitios primarios a sitios secundarios a través del cuerpo.

mielosupresión: supresión de la actividad de la médula ósea, que interfiere con la producción de todas las células sanguíneas; causa anemia, aumento de infecciones y problemas de sangrado.



quimioterapia: uso de medicamentos para inhibir el crecimiento, o para destruir microorganismos infecciosos o células cancerosas.

remisión: periodo en que las células cancerosas no se incrementan en número.

resistencia a medicamentos: ausencia de respuesta de las células neoplásicas a la quimioterapia.

teratógeno: que causa malformaciones congénitas o anormalidades fetales.

tumor: grupo de nuevas células que no tienen una función útil, y muestran crecimiento anormal, no controlado, llamado también neoplasia.

INTRODUCCIÓN

Una de las características vitales de los organismos vivientes es la capacidad de las células para reproducirse (mitosis). Un principio biológico señalado a menudo es "como produce como", el cual significa que cuando una célula se reproduce, ésta forma otra que es idéntica a sí misma. Por desgracia, esto no siempre resulta cierto; existe la posibilidad de desarrollo y reproducción de células anormales. El **cáncer** es un proceso anómalo que implica el desarrollo y la reproducción de células anormales.

Hay dos características consistentes con las células cancerosas. La primera, independientemente del tipo celular (por ejemplo, epitelial, muscular) es que ocurre una alteración estructural acompañada de pérdida de la función. Y en la segunda, si bien la reproducción de las células normales es controlada, la reproducción de las células cancerosas es descontrolada. Como resultado, se reproducen grupos de células (un **tumor** o neoplasia) que no tienen una función de utilidad. Asimismo, estas células con frecuencia se multiplican en una proporción más rápida que muchas células normales del cuerpo. El término tumor **maligno** o cáncer se usa para describir esta situación de crecimiento celular anormal. Conforme un tumor incrementa su tamaño, éste le roba los nutrientes vitales a las células normales. Además, conforme el tumor crece, la población de células normales disminuye. En las etapas avanzadas del cáncer hay pérdida considerable de la vitalidad y del peso corporal.

TIPOS DE CÁNCER

La localización original del tumor es referida como sitio primario. Conforme el tumor crece, hay mayor probabilidad de que algunas de las células tumorales se desprendan, y se reubiquen en otras áreas del cuerpo. Estos nuevos sitios de desarrollo tumoral son referidos como sitios secundarios. La diseminación del cáncer se conoce como **metástasis**. La vía de la metástasis por lo regular es a través del sistema linfático o del sistema circulatorio.

Hay muchos tipos diferentes de cáncer que pueden afectar a una gran variedad de células corporales. Las diferentes formas de cáncer pueden clasificarse dentro de tumores sólidos o tumores difusos. Los tumores sólidos (mama, próstata y pulmón) son localizables, y por lo regular pueden palparse cuando son significativamente grandes y accesibles. Los tumores difusos (leucemia y enfermedad de Hodgkin) —en especial las leucemias que se refieren al cáncer de los leucocitos— no están restringidos a ninguna localización. El éxito del tratamiento de cualquier cáncer depende sobre todo del tipo de cáncer y de su localización.

Hay tres principales métodos para el tratamiento del cáncer: cirugía, radiación y quimioterapia. La cirugía es el mejor método para tumores sólidos que son quirúrgicamente accesibles. La radiación (tratamiento con rayos X) se usa después de la cirugía en un intento por matar cualquier célula neoplásica localizada alrededor del área donde estaba el tumor. Sin embargo, después de la cirugía, e incluso de la radiación, no hay garantía de que todas las células cancerosas hayan sido eliminadas.

Quimioterapia

La **quimioterapia** es el uso de medicamentos para matar células cancerosas. Ésta es la forma de tratamiento primaria para los tumores difusos. Además, la quimioterapia a menudo se usa después de cirugía y radioterapia de tumores sólidos con objeto de eliminar la posibilidad de cualquier célula cancerosa residual que pudiera haber hecho metástasis.

Se usan muchos medicamentos para tratar el cáncer. El término **antineoplásico** se refiere a los fármacos que inhiben el crecimiento tumoral o la reproducción celular. Por desgracia, los medicamentos

antineoplásicos no pueden diferenciar las células neoplásicas de las células normales. Además, por lo regular los medicamentos antineoplásicos matan algunas células normales, y en general son muy tóxicos. Éste es el principal problema con la quimioterapia; hay muy poca selectividad de acción. El objetivo de la quimioterapia es eliminar más células neoplásicas que células normales, y por último liberar el cuerpo de todas las células cancerosas.

Las células que tienen las fracciones más rápidas de metabolismo y reproducción son más afectadas por los medicamentos antineoplásicos. En consecuencia, las células cancerosas son rápidamente afectadas por la quimioterapia. Sin embargo, las células normales de la médula ósea, el tracto gastrointestinal (GI) y la piel tienen fracciones de crecimiento que son iguales a las de la mayor parte de las células cancerosas. Durante la quimioterapia, en estos tejidos siempre hay algún grado de toxicidad. Una de las principales toxicidades es la **mielosupresión**, o supresión de la médula ósea. Esto puede reducir el número de eritrocitos (anemia), leucocitos (leucopenia, aumento de infecciones) y plaquetas (trombocitopenia, problemas de sangrado). La mielosupresión por lo regular requiere una a dos semanas para desarrollarse. Además, también son comunes alteraciones y úlceras de la piel y del tracto GI. Muchos de los medicamentos causan pérdida temporal del cabello (alopecia). Con objeto de limitar la toxicidad, los fármacos antineoplásicos deben ser administrados en una serie de ciclos, lo cual permite un periodo libre del medicamento (dos a seis semanas) entre cada ciclo. La esperanza es que durante estos periodos, las células normales del cuerpo se multipliquen y regeneren a una fracción más rápida que las células cancerosas residuales.

Remisión

Uno de los objetivos tempranos de la quimioterapia es la **remisión**, que se refiere a un periodo inactivo en el que las células cancerosas no se reproducen activamente y se incrementan en número. Ocurre remisión cuando un tratamiento mata todas las células que se dividen activamente. Por lo general, otras células neoplásicas que están latentes se hacen activas con el tiempo, pero durante la remisión el cáncer no crece. Aunque la remisión no es una cura, ofrece a los pacientes más tiempo y plazo de la enfermedad.

Resistencia a los medicamentos

La **resistencia a los medicamentos** es una falta de respuesta de las células neoplásicas a la quimioterapia. Cuando esto ocurre, las células neoplásicas siguen reproduciéndose aun en presencia del medicamento. Cuando hay resistencia, ciertos medicamentos alternos deben sustituir a los que han perdido su efectividad.

Un método para prevenir la resistencia a los medicamentos es la combinación de tratamiento. Cuando se usan dos o tres fármacos antineoplásicos diferentes, por lo regular hay disminución importante de la incidencia de resistencia. Los medicamentos con diferentes mecanismos de acción son capaces de atacar diferentes áreas de las células cancerosas, y son además más eficaces en la destrucción de las mismas. Los fármacos antineoplásicos se dividen en diferentes grupos, de acuerdo con su propia estructura química y mecanismo de acción. Las principales características de cada grupo se presentarán en las siguientes secciones.

Medicamentos alquilantes

Uno de los desarrollos terroríficos de la Primera Guerra Mundial fue la introducción de armas químicas. Estos compuestos fueron conocidos como gases de mostaza nitrogenada. Se observó que las mostazas nitrogenadas inhibían el crecimiento celular, especialmente de la médula ósea. Sin embargo, poco tiempo después de la guerra se demostró que inhibían el crecimiento de células cancerosas.

Mecanismo de acción

Las mostazas nitrogenadas inhiben la reproducción celular mediante la unión irreversible a los ácidos nucleicos (ácido desoxirribonucleico, DNA). El tipo específico de unión es la **alquilación**. Así, pues, también son referidas como medicamentos alquilantes. Después de la alquilación, el DNA es incapaz de reproducirse, y por lo tanto no puede sintetizar proteínas y otros metabolitos celulares esenciales. En consecuencia, se inhibe la reproducción celular, y la célula por último muere por la incapacidad de mantener sus funciones metabólicas.

Las nitrosoureas son un tipo nuevo de agentes alquilantes. La ventaja de las nitrosoureas es que son muy liposolubles, y además pasan al cerebro, donde son particularmente útiles para el tratamiento de tumores cerebrales. Otro medicamento, el cisplatino, es eficaz en el cáncer de testículo y el cáncer de ovario. El cisplatino contiene platino, un metal pesado, y puede causar nefrotoxicidad, lo cual es común en la intoxicación por metales pesados.

Administración

Las vías de administración de los agentes alquilantes y sus principales usos se resumen en el cuadro 45:1. Muchos medicamentos alquilantes pueden ser administrados oralmente. La administración de mecloretamina en infusión IV requiere cuidado en el manejo, debido a su acción vesicante (formación de vesículas); el goteo sobre la piel o la infiltración dentro de tejidos blandos causa daño tisular. Las dosis de los medicamentos alquilantes se deben ajustar a los requerimientos individuales.

CUADRO 45:1 Medicamentos alquilantes y sus principales usos

MEDICAMENTO	VÍA	USOS PRINCIPALES
busulfán	PO	Leucemia granulocítica crónica
carboplatino	IV	Tumores de ovario
clorambucil	PO	Leucemia linfocítica, cáncer de mama, ovario, testículos
cisplatino	IV	Tumores de testículo y ovario
ciclofosfamida	PO, IV	Enfermedad de Hodgkin, linfomas y leucemias agudas
ifosfamida	IV	Cáncer de testículo, sarcomas
mecloretamina	IV, IP	Enfermedad de Hodgkin, linfomas
melfalán	PO	Mieloma múltiple
nitrosoureas		
carmustina	IV	Tumores de cerebro, enfermedad de Hodgkin, linfomas
lomustina	PO	
semustina	PO	
tiotepa	IV, IP	Cáncer de mama y ovario, melanoma

Efectos adversos

Las náuseas y los vómitos son efectos secundarios característicos producidos por los agentes alquilantes, en especial mecloretamina. Estos efectos ocurren de manera temprana después de la administración del medicamento, y por lo regular duran uno a dos días. En todos los pacientes se presentan diferentes grados de supresión de la médula ósea (anemia, leucopenia, trombocitopenia). Periódicamente se determina la cuenta hemática (glóbulos rojos [RBC], glóbulos blancos [WBC] y plaquetas) para evitar el desarrollo de anemia aplásica. Además, son comunes las úlceras en piel y tracto GI, y la pérdida de pelo. Debido a sus propiedades de inhibición del crecimiento, los medicamentos antineoplásicos son **teratógenos** (causan malformaciones congénitas). De ser posible, no deben utilizarse durante el embarazo, en especial durante el primer trimestre.

ANTIMETABOLITOS

Los **antimetabolitos** son un grupo de medicamentos cuyas estructuras químicas son similares a las de ciertos metabolitos normales del cuerpo. El antimetabolito compite con la sustancia normal para su uso por las células del cuerpo. Sin embargo, es un engaño. Cuando se usa, ocurre inhibición o bloqueo de algunas funciones celulares o reacciones químicas que son vitales para el crecimiento y la reproducción celular. Los antimetabolitos se clasifican de acuerdo con la sustancia con la que interfieren.

Antagonistas del ácido fólico

El ácido fólico es una vitamina esencial para la síntesis de los ácidos nucleicos. La deficiencia de ácido fólico disminuye la producción y reproducción de DNA. Los síntomas de deficiencia de ácido fólico por lo regular consisten en el desarrollo de varias anemias y alteraciones del tracto GI. La enzima reductasa del ácido fólico convierte el ácido fólico a su forma activa, el tetrahidrofolato.

El metotrexato es un antimetabolito que inhibe la reductasa del ácido fólico y previene la formación de tetrahidrofolato. Debido a la más rápida fracción de metabolismo, las células cancerosas captan con mayor velocidad el metotrexato que la mayoría de las células normales. El metotrexato se administra diariamente (PO, IV) durante unos cinco días. Este tratamiento se repite por lo regular después de cuatro semanas. Su principal uso es el tratamiento del coriocarcinoma y la leucemia aguda.

La sobredosis de metotrexato se trata con administración de ácido fólico, referido como rescate con leucovorín, el cual previene muchos de los efectos adversos causados por la terapia con metotrexato. La administración de leucovorín después del metotrexato enriquece la médula ósea con ácido fólico activado, de manera que pueda ocurrir la producción de células sanguíneas. Los efectos adversos del metotrexato incluyen náuseas, vómito, diarrea, supresión de la médula ósea y úlceras GI. Puede ser significativa la supresión de la médula ósea, y el desarrollo de anemia aplásica es un peligro siempre presente.

Antagonistas de purinas

Para la síntesis de DNA son esenciales varias sustancias. Dos de éstas son las bases de purina adenina y guanina. La mercaptopurina, un agonista de purinas, tiene una estructura similar a la de la adenina. La mercaptopurina compite con la adenina en la formación del ácido nucleótido adenílico. Al utilizarse, se forma un nucleótido anormal que evita una reproducción adecuada del DNA. En consecuencia, no ocurre una reproducción celular normal.

La mercaptopurina se administra oralmente en el tratamiento de leucemias agudas y crónicas. Los principales efectos adversos incluyen náuseas, vómito, supresión de la médula ósea y toxicidad hepática.

Nuevos antagonistas de purinas incluyen cladribina, la cual se usa en la leucemia de células peludas; fludarabina, que se utiliza en la leucemia linfocítica crónica (CLL), y pentostatina, apropiada para la leucemia de células peludas. Todos estos medicamentos se administran por vía intravenosa y producen supresión de la médula ósea como su principal toxicidad.

Antagonistas de pirimidinas

Se requieren tres bases de pirimidinas en la síntesis del DNA y el RNA: citocina, timina y uracilo. Actualmente se usan dos antagonistas de pirimidinas: fluorouracilo y citarabina. El fluorouracilo compite con el uracilo, en tanto que la citarabina compite con la citocina. Los antagonistas de pirimidinas previenen la síntesis normal y reproducción del DNA. Administrado oralmente o por vía intravenosa, el fluorouracilo se usa en el tratamiento de tumores sólidos. Los principales efectos adversos incluyen náuseas, vómito, úlceras GI, supresión de la médula ósea y pérdida de pelo. La citarabina se administra IV en el tratamiento de ciertas leucemias. Los efectos adversos son similares a los del fluorouracilo.

Medicamentos antineoplásicos diversos

En el tratamiento del cáncer se usa un buen número de extractos de plantas, hormonas, antibióticos y compuestos radiactivos. Por lo general, estos medicamentos se administran en combinación con otros fármacos antineoplásicos. En el cuadro 45:2 se resumen los medicamentos antineoplásicos y sus principales usos.

Extractos de plantas

La planta periwinkle (*Vinca rosea*) contiene varios alcaloides que inhiben el crecimiento tumoral. Los dos alcaloides más importantes son vincristina y vinblastina, los cuales al parecer inhiben el proceso de mitosis mediante la unión a los microtúbulos, que causa detención en metafase. La neurotoxicidad es la principal toxicidad de la vincristina (parestesias y pérdida de reflejos); por su parte, la principal toxicidad de la vinblastina es la leucopenia. Cuando hay fuga del fármaco fuera del vaso sanguíneo y dentro de los tejidos (extravasación), ambos medicamentos causan intenso dolor y toxicidad local. Además, si se administra intratecalmente, la vinblastina puede ocasionar una reacción fatal.

El etopósido y el tenipósido son dos derivados del extracto de la planta mandrágora. Ambos medicamentos inhiben una enzima necesaria para la función del DNA. Los principales efectos adversos del etopósido son alopecia, leucopenia, náuseas y vómito.

El paclitaxel es un medicamento que originalmente fue aislado de la corteza del árbol de tejo. Se une a los microtúbulos y conduce a la detención de la mitosis. La supresión de la médula ósea y la neuropatía periférica son los principales efectos adversos. Los medicamentos derivados de plantas y sus principales usos aparecen en el cuadro 45:2.

Antagonistas hormonales

Ciertos tumores —por lo regular los que involucran a los órganos reproductivos (próstata, útero y mama)— son dependientes de hormona, lo cual significa que la hormona debe estar presente con la finalidad de que crezca el tumor. Se descubrió que, en ciertos pacientes, la resección quirúrgica de los testículos (cáncer de próstata) y ovarios (cáncer de mama) —con lo cual se elimina la producción de hormonas sexuales— disminuía el crecimiento de estos cánceres. La extirpación quirúrgica de órganos sexuales es una decisión drástica y debe reservarse como última medida. El método actual implica el uso de medicamentos que actúan como antagonistas hormonales. Estos medicamentos se unen a los receptores hormonales para bloquear las acciones de las hormonas sexuales, lo cual causa inhibición del crecimiento tumoral.

CUADRO 45:2 Medicamentos antineoplásicos diversos

MEDICAMENTO	PRINCIPALES USOS
Extractos de plantas:	
vinblastina	Enfermedad de Hodgkin, tumores sólidos
vincristina	Leucemias, tumores sólidos
vinorelbina	Cáncer de pulmón de células no pequeñas
etopósido	Tumores testiculares, cáncer de pulmón
tenipósido	Leucemias agudas de la infancia
paclitaxel	Cáncer de mama y de ovario
Antibióticos:	
bleomicina	Cáncer de piel, linfomas
dactinomicina	Tumor de Wilms, coriocarcinoma
doxorrubicina	Leucemias, tumores sólidos
idarrubicina	Leucemias mieloides agudas del adulto
Isótopos radiactivos:	
oro (^{198}Au)	Para reducir los derrames pleural o peritoneal causados por cáncer metastático
yodo (^{131}I)	Cáncer de la glándula tiroides
fósforo (^{32}P)	Policitemia vera
Otros medicamentos:	
asparaginasa	Leucemia aguda
pegaspargasa	Leucemia aguda en pacientes alérgicos a asparaginasa
procarbacina	Enfermedad de Hodgkin

Tamoxifén

El tamoxifén es un antagonista de estrógenos que bloquea al receptor de estrógenos. Mediante este bloqueo, previene las acciones del estrógeno para estimular el crecimiento de los tumores dependientes de hormona. Este fármaco se usa principalmente para tratar el cáncer de mama, en particular después de la cirugía, y evitar el crecimiento de cualquier célula cancerosa que pueda permanecer. Los efectos secundarios comunes del tamoxifén son similares al síndrome posmenopáusico e incluyen náuseas, bochornos vasomotores, erupción cutánea y sangrado vaginal.

Leuprolida

Leuprolida es un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la cual normalmente estimula la liberación de hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) de la glándula hipófisis (véanse capítulos 35 y 37). El tratamiento con leuprolida conduce a inhibición de FSH y liberación de LH. Subsecuentemente son bloqueadas las acciones de FSH y LH relacionadas con la producción de hormonas sexuales. Leuprolida se usa principalmente en el tratamiento de cáncer de próstata, y otras condiciones hormonales (tanto en varones como en mujeres) en las que se desea inhibir la producción de hormonas. Los efectos secundarios comunes incluyen dolor de cabeza y bochornos vasomotores, e impotencia en los varones.

Goserelina

La goserelina es un medicamento similar a leuprolida en cuanto a su mecanismo y uso terapéutico. Se diseñó como inyección subcutánea con liberación continua por un periodo de 28 días.

Antibióticos

Ciertos antibióticos, como dactinomicina, doxorrubicina, bleomicina e idarrubicina, interfieren con la síntesis del DNA, además de inhibir la reproducción celular. Estos antibióticos por lo general son demasiado tóxicos para usarse en el tratamiento de infecciones bacterianas. Su efecto tóxico más común es la supresión de la médula ósea. Sus principales usos aparecen en el cuadro 45:2.

Isótopos radiactivos

Los compuestos radiactivos emiten radiación, lo cual es dañino para el núcleo de la célula. Estos compuestos tienen uso limitado.

Precauciones y contraindicaciones

Embarazo

La mayor parte de los medicamentos antineoplásicos son designados por la FDA como categoría D o X del embarazo, lo que indica que causan efectos perjudiciales en el feto. No deben administrarse durante el embarazo, y las mujeres en edad reproductiva deben usar métodos anticonceptivos si existe alguna posibilidad de embarazarse al estar tomando estos medicamentos. Sólo podrían considerarse en circunstancias donde los beneficios del tratamiento sobrepasan los riesgos de daño al feto.



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Revisar los signos vitales durante la administración de los medicamentos y después de esto.

Durante la administración de medicamentos parenterales, en especial infusiones prolongadas, revisar a menudo el sitio IV por extravasación del fármaco. Si ocurre extravasación, detener la infusión y notificar inmediatamente al médico.

Dado que la mayor parte de las quimioterapias causan náuseas y vómito, estar preparado para ayudar al paciente.

Observar e instruir al paciente para que informe al médico si hay fiebre, escalofríos, dolor de garganta, crecimiento de glándulas y otros signos de infección.

Explicar al paciente los efectos secundarios comunes de los medicamentos administrados.

Adiestrar al paciente para que informe al médico cualquier síntoma de gravedad, como dificultad para respirar, efectos del sistema nervioso central (SNC), úlceras en la piel o en la boca, o cualquier otro síntoma que sugiera toxicidad.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Relacione la definición en la columna izquierda con el término adecuado de la columna derecha.

___ **1.** La diseminación de células neoplásicas.

___ **2.** Periodo, por lo regular después de la quimioterapia, cuando las células neoplásicas no se incrementan en número.

___ **3.** Uso de medicamentos para inhibir el crecimiento de células neoplásicas.

___ **4.** Enfermedad que implica el desarrollo de células anormales.

___ **5.** Medicamento usado para tratar el cáncer por inhibición del crecimiento tumoral o la reproducción de células neoplásicas.

___ **6.** Ausencia de respuesta de las células neoplásicas a la quimioterapia.

___ **7.** También llamada neoplasia; grupo de nuevas células sin función útil.

___ **8.** Se refiere al tumor cuyo crecimiento puede causar disminución de la población de células normales.

___ **9.** Se refiere a un medicamento que puede causar malformaciones congénitas.

a. antineoplásico
b. cáncer
c. quimioterapia
d. resistencia a medicamentos
e. maligno
f. metástasis
g. remisión
h. teratógeno
i. tumor

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿Cuáles son los dos cambios celulares causados por el cáncer? _____

2. ¿Qué procesos ocurren con el desarrollo de sitios secundarios de cáncer? _____

3. Mencione los tres principales métodos para el tratamiento del cáncer. _____

4. ¿Cuál es la principal desventaja de la quimioterapia? _____

5. ¿Cuál es el mecanismo de acción de los medicamentos alquilantes? _____

6. ¿Cuál es la función del ácido fólico? ¿Cómo interfiere el metotrexato con el ácido fólico? _____

7. ¿Cómo ocurre la recuperación con leucovorín, y cuándo se usa? _____

8. Mencione un ejemplo de un antagonista de purinas y un antagonista de pirimidinas. ¿Cuál es el mecanismo de acción de estos medicamentos? _____

9. Describa brevemente el mecanismo de acción de los extractos de plantas, antagonistas de hormonas y antibióticos en el tratamiento del cáncer. _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Los medicamentos anticancerígenos a menudo se administran en varias combinaciones y en intervalos específicos que permiten periodos libres (por lo regular varias semanas). ¿Cuál es la lógica que respalda estas dos prácticas? _____

2. El Sr. Blanco se presentó en el consultorio médico con crecimiento de ganglios linfáticos, hepatosplenomegalia, anemia, fiebre, escalofríos, sudores nocturnos, hiporexia y pérdida de peso. El diagnóstico fue enfermedad de Hodgkin. Al Sr. Blanco se le administró una combinación de medicamentos referidos como MOPP (mecloretamina, *Oncovin,* procarbacina, prednisona), que incluyeron mecloretamina (M) y vincristina.
   a. ¿Cuál es la principal precaución que hay que observar en el manejo y administración de mecloretamina y vincristina? _____
   b. El Sr. Blanco quiere una explicación sobre la forma en que estos medicamentos lo librarán del cáncer. ¿Usted qué le diría? _____
   c. El Sr. Blanco se queja de sentir entumecidas las manos y los pies. ¿Qué medicamento podría estar causando esto? _____
   d. ¿Cuál es el efecto adverso inmediato más común de la mecloretamina? ¿Cuál es el efecto adverso tardío más peligroso de la mecloretamina? _____

3. Posterior al diagnóstico de cáncer de mama y mastectomía bilateral, a la Sra. González se le prescribió tamoxifén, y se le dijo que debería tomar el medicamento durante los próximos dos años.
   a. ¿Qué es este medicamento y por qué se le prescribió después de la resección de los tumores de mama?
   b. Explique a la Sra. Smith los efectos adversos esperados y por qué ocurren particularmente éstos.

4. A una paciente joven se le administraron altas dosis de metotrexato para el tratamiento de leucemia linfoide aguda (ALL).

a. ¿Cómo actúa este medicamento para matar estas células neoplásicas? _____

b. ¿Cuál es el efecto adverso más grave que puede ocurrir después del tratamiento con metotrexato? _____

c. Ocho días después del tratamiento, la paciente se sintió extremadamente débil, con fiebre, dificultad respiratoria, hematuria y no hubo evidencia de infección urinaria. ¿Qué supone usted que está pasando? _____

d. ¿Cuál sería el tratamiento inmediato para la condición del paciente? ¿Cómo se conoce este tratamiento? _____

Utilice los libros de consulta pertinentes, de ser necesario, para responder las siguientes preguntas.

5. Muchos agentes quimioterapéuticos se preparan antes de su administración. Dado que muchos de estos medicamentos no son estables una vez reconstituidos o diluidos, deben seguirse algunas normas estrictas para su conservación. ¿Con cuánta anticipación puede prepararse la mecloretamina? _____

6. Todos los pacientes que reciben tratamiento con paclitaxel deben ser medicados antes del tratamiento. ¿En qué consiste esta medicación previa y el esquema de dosificación? _____

7. Tanto vincristina como vinblastina están contraindicadas para uso intratecal. ¿Por que? _____



Conexión en Internet

Entre a la página de MedicineNet http://www.medicinenet.com. Bajo *Disease and Conditions Index* ("Enfermedades y Condiciones Índice) haga clic en la letra "C" y encuentre los temas *Cancer Causes, Cancer Detection, Cancer of the Lung*, etc. Para adquirir información adicional sobre el cáncer y su tratamiento, los estudiantes pueden seleccionar un tema y presentarlo en clase.

Lecturas adicionales

Held, J. L. 1995. Caring for a patient with lung cancer. *Nursing* 25 (10):34.

MaCarron, E. G. 1995. Supporting the families of cancer patients. *Nursing* 25 (6):48.

Machia, J. 2001. Breast cancer: Risk, prevention, and tamoxifen. *American Journal of Nursing* 101(4):26.

Meissner, J. E. 1996. Caring for patients with liver cancer. *Nursing* 26 (1):52.

O'Brien, J. F. 1996. The oncologic crisis Part 1: Septic, hematologic, and metabolic emergencies. *Emergency Medicine* 28 (6):24.

O'Brien, J. F. 1996. Assessing and managing oncologic emergencies Part 2: Cardiorespiratory and neurologic complications. *Emergency Medicine* 28 (7):20.

capítulo

46 Inmunofarmacología

Enfoque del capítulo

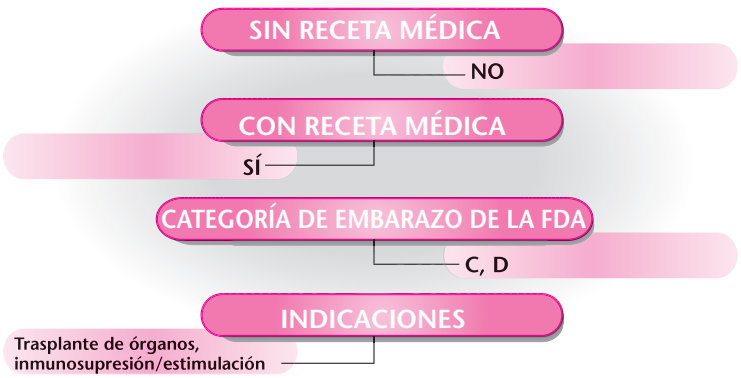
En este capítulo se describe un área de la farmacología relativamente nueva y en desarrollo conocida como inmunofarmacología. Explica cómo funciona el sistema inmunológico para proteger al cuerpo de las infecciones, y de la invasión por sustancias extrañas. Asimismo, plantea de qué manera las medicamentos inmunosupresores e inmunoestimulantes afectan al sistema inmunológico.

Objetivos del capítulo

Después de estudiar este capítulo, será capaz de:

- describir la función de los diferentes tipos de células inmunes
- describir la respuesta inmunológica y cómo las células inmunes trabajan en conjunto para proteger al cuerpo
- mencionar cuatro medicamentos inmunosupresores y describir los mecanismos de acción y usos de cada uno de ellos
- describir los efectos adversos asociados al uso de medicamentos inmunosupresores
- mencionar dos medicamentos inmunoestimulantes y describir sus acciones, usos y efectos adversos

Clase de medicamentos de un vistazo



Términos clave

anticuerpo: proteína que ataca y ayuda a eliminar microorganismos infecciosos.

carcinógeno: causante de cáncer.

inmunofarmacología: estudio de medicamentos con efectos inmunosupresores o inmunoestimulantes.

inmunoestimulación: capacidad de estimular e incrementar la función inmune.

inmunosupresión: capacidad de reducir la actividad de la función inmune.

interferón: mediador químico producido por células del sistema inmune que incrementa la función inmunológica.

interleucina: mediador químico producido por células del sistema inmune que ayuda a regular e incrementar la función inmunológica.



linfopenia: disminución del número de linfocitos circulantes.

mutágeno: que tiene la capacidad de producir mutaciones.

teratógeno: capaz de causar un desarrollo anormal.

INTRODUCCIÓN

La inmunología es el estudio de cómo las defensas normales del cuerpo resisten y sobrepasan la invasión de microorganismos infecciosos (bacterias, virus) y otras sustancias extrañas. Avances recientes en este campo han identificado varios medicamentos que afectan la actividad del sistema inmune. La **inmunosupresión** se refiere a la actividad inmunológica disminuida. Se utiliza después del trasplante de órganos, y en el tratamiento de condiciones alérgicas graves, cuando el sistema inmunológico es hiperactivo y causa efectos perjudiciales. La **inmunoestimulación** alude a la estimulación o al incremento de la actividad del sistema inmunológico. Los medicamentos inmunoestimulantes son deseables en el tratamiento del cáncer y en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), los cuales se caracterizan por deficiencias del sistema inmunológico. La **inmunofarmacología** es el estudio de los medicamentos que afectan al sistema inmunológico. Para entender de qué manera los medicamentos afectan la inmunidad, es necesario tener un conocimiento básico del sistema inmune.

SISTEMA INMUNOLÓGICO

El sistema inmune está formado por diferentes tejidos linfoides (amígdalas, ganglios linfáticos, bazo) y células (macrófagos, linfocitos) que se encuentran en la sangre y en la mayor parte de los órganos. Hay dos clases importantes de linfocitos: células T, las cuales maduran en el timo, y células B, que se originan en la médula ósea. Cuando el sistema inmune se activa, estas células se multiplican y ayudan a proteger al cuerpo. Los linfocitos también producen mediadores químicos que favorecen la regulación de la actividad del sistema inmunológico. Las **interleucinas** y los **interferones** son dos clases importantes de mediadores.

Células relacionadas con la respuesta inmune

Existen diferentes tipos de células que se relacionan con la respuesta inmune; sin embargo, los macrófagos y los linfocitos son los más importantes.

Macrófagos

Los macrófagos son leucocitos limpiadores que fagocitan (se comen a las células) microorganismos infecciosos y sustancias extrañas. Por lo general, los macrófagos conforman la primera línea que entra en contacto con los invasores, y los responsables de iniciar la respuesta inmune.

Células T cooperadoras

Estos linfocitos T desempeñan un papel clave en la regulación de la actividad del sistema inmunológico. Las células T cooperadoras estimulan a otras células T —células T asesinas y células B—, se activan, se multiplican e incrementan la actividad de la respuesta inmune.

Células T asesinas

Las células T asesinas tienen la capacidad de atacar la pared celular de los microorganismos infecciosos, provocando la destrucción de estos invasores.

Células B

Las células B, también conocidas como células plasmáticas, producen **anticuerpos**. Los anticuerpos son proteínas que atacan y ayudan a destruir microorganismos infecciosos y células extrañas.

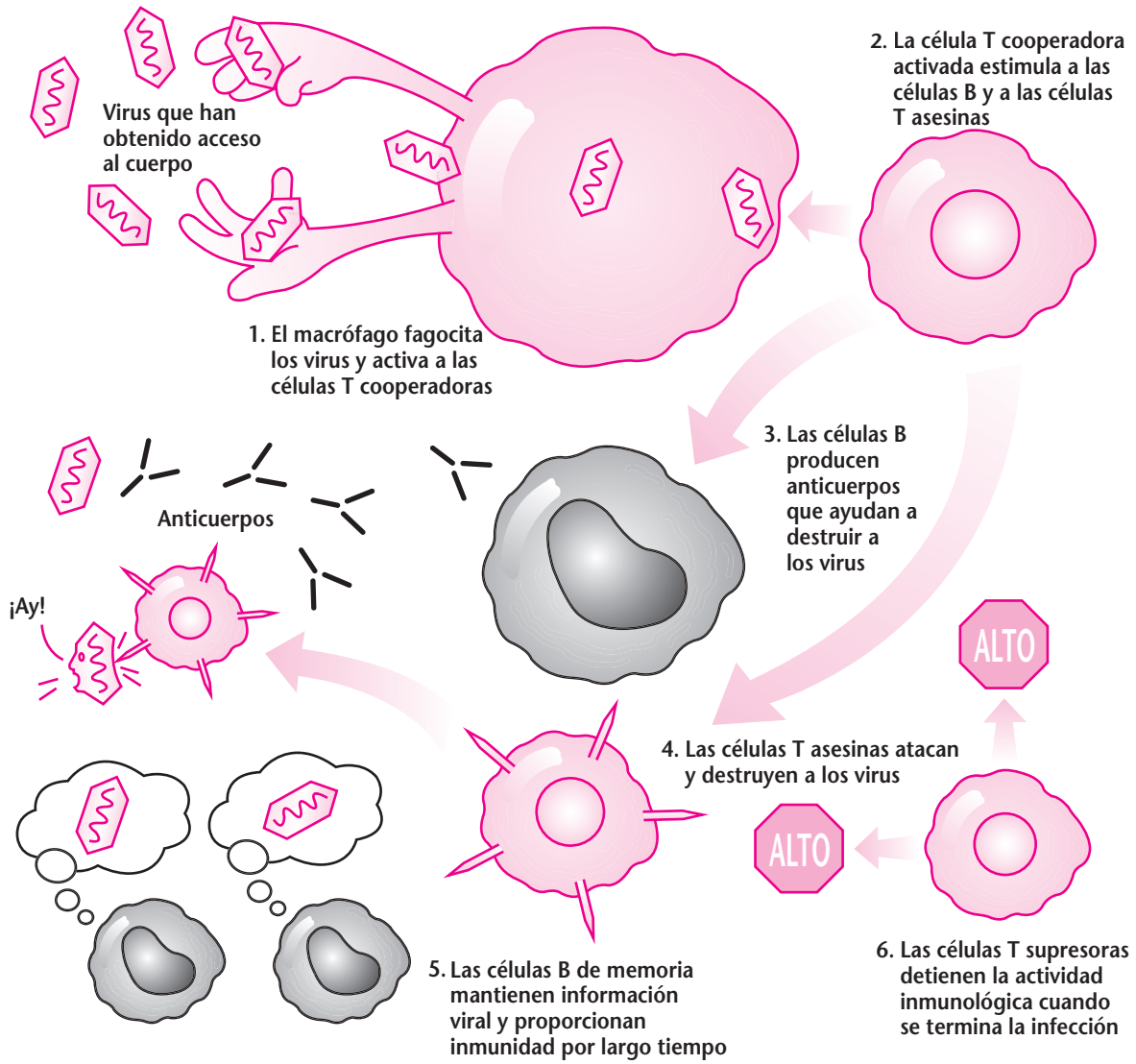
Células T supresoras

Las células T supresoras desconectan el sistema inmunológico después de que la respuesta inmune ya no es necesaria.

Células de memoria

Algunas células B permanecen en el cuerpo por muchos años y rápidamente pueden ser reactivadas para producir anticuerpos contra un microorganismo que previamente haya infectado al cuerpo. Estas células proporcionan inmunidad durante largo tiempo contra la reinfección de muchas enfermedades de la infancia (por ejemplo, sarampión, viruela). El propósito de las vacunas es producir células de memoria y anticuerpos contra microorganismos específicos, con objeto de causar inmunidad y protección contra la infección. En la figura 46:1 se resumen las acciones de estas células inmunes durante una respuesta inmune típica a un microorganismo infeccioso.

FIGURA 46:1 Respuesta de las células inmunes a la infección viral



MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES

Los medicamentos con capacidad de suprimir la respuesta inmunológica son de utilidad en el tratamiento de reacciones alérgicas graves, y enfermedades inmunológicas como esclerosis múltiple, miastenia grave y lupus eritematoso sistémico. También son esenciales en la prevención del rechazo posterior al trasplante de órganos. En estas condiciones, la activación inapropiada del sistema inmunológico causa reacciones inflamatorias que conducen a la destrucción del tejido y al rechazo de los órganos trasplantados.

Corticosteroides

Los corticosteroides ocasionan potentes efectos antiinflamatorios y antialérgicos (véase capítulo 36). Asimismo, tienen la capacidad de suprimir la respuesta inmune. La prednisona y la prednisolona son los dos corticosteroides más ampliamente usados.

Mecanismo de acción

El principal efecto inmunosupresor de los corticosteroides es que causan redistribución de los linfocitos de la sangre periférica al interior de la médula ósea. Este efecto inmunosupresor (**linfopenia**) ocurre cuatro a seis horas después de la administración del fármaco, y reducen significativamente el número de linfocitos circulantes en la sangre. La linfopenia disminuye la capacidad de los linfocitos de iniciar y participar en la respuesta inmunológica. El tratamiento continuo mantiene la acción del medicamento, y reduce efectivamente el número de células T y células B, así como la actividad del sistema inmunológico.

Indicaciones clínicas

Por lo general, los corticosteroides se usan en combinación con otros medicamentos inmunosupresores. Inicialmente, se administra por vía parenteral una gran dosis, seguida de pequeñas dosis orales diarias para mantener el efecto. También se usan para prevenir el rechazo de órganos trasplantados para tratar reacciones alérgicas graves y para controlar respuestas inflamatorias en otras enfermedades inmunológicas.

Efectos adversos

La administración crónica de corticosteroides se relaciona con muchos efectos adversos graves (véase capítulo 36).

Azatioprina

La azatioprina es un derivado del antineoplásico mercaptopurina. Después de su absorción, rápidamente se convierte en el cuerpo en mercaptopurina y ejerce un efecto tóxico similar. La azatioprina inhibe la síntesis de los nucleótidos de purinas (adenina, guanina) que son requeridos para la síntesis del ácido desoxirribonucleico (DNA), y para el crecimiento y la reproducción celular. La inhibición de procesos celulares vitales conduce a la muerte de muchos linfocitos existentes y suprime la formación de nuevas células B, y en particular de células T.

Indicaciones clínicas

La azatioprina es ampliamente usada en el trasplante de órganos para prevenir el rechazo. Por lo regular se administra con corticosteroides. Además, se usa en el control de muchas enfermedades con base inmunológica, como lupus eritematoso y artritis reumatoide.

Efectos adversos

Los efectos adversos son similares a los observados con metotrexato. Los trastornos gastrointestinales incluyen náuseas, vómito, diarrea y ulceración. Puede ocurrir reducción excesiva de las células sanguíneas y supresión de la función de la médula ósea, lo cual, aunado al efecto inmunosupresor, puede incrementar la susceptibilidad a infecciones graves. La azatioprina es **mutágena**, **carcinógena** y **teratógena**; además, los riesgos y beneficios del tratamiento deben ser evaluados cuidadosamente.

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida es un medicamento alquilante que se usa en el tratamiento de ciertos tumores. Como se trata de un fármaco citotóxico que mata y suprime la función de los linfocitos, su principal efecto inmunosupresor es que reduce el número de células B que producen anticuerpos. La reducción de la formación de anticuerpos es de utilidad en el tratamiento y control de varias enfermedades con base inmunológica que implican la actividad de anticuerpos anormales, especialmente artritis reumatoide grave.

Efectos adversos

De igual manera que otros medicamentos alquilantes usados en el tratamiento del cáncer, la ciclofosfamida causa náuseas, vómito, alopecia (pérdida de cabello) y supresión de la médula ósea. Durante el metabolismo de la ciclofosfamida, se forma un metabolito tóxico, el cual a la hora de la excreción urinaria puede causar cistitis hemorrágica, acompañada de hematuria y disfunción vesical. El aumento en la ingesta de líquidos puede reducir la incidencia de estos afectos adversos.

Ciclosporina

La ciclosporina es un metabolito polipeptídico producido por un hongo particular. Es un potente medicamento inmunosupresor y, contrario a la azatioprina y a la ciclofosfamida, no es citotóxico.

La ciclosporina suprime la función de las células T, en especial la actividad de las células T cooperadoras. Dado que las células T cooperadoras desempeñan un papel clave en la regulación de la activación de otras células del sistema inmune (células T asesinas y células B), la respuesta inmunológica está significativamente suprimida. La ciclosporina inhibe la producción de interleucina-2 (IL-2), un mediador químico necesario para el crecimiento y la multiplicación de las células T. La suspensión del tratamiento restablece la función normal de las células T.

Indicaciones clínicas

El uso principal de la ciclosporina es evitar el rechazo de órganos después del trasplante. La acción selectiva consiste en suprimir la función de las células T. La baja toxicidad, comparada con la de los medicamentos citotóxicos, ha hecho de la ciclosporina el fármaco de elección para esta indicación. Por lo regular se administra junto con corticosteroides.

Efectos adversos

El principal es el desarrollo de nefrotoxicidad, caracterizada por daño tubular renal. Ésta sucede en casi una cuarta parte de los pacientes tratados. La reducción de la dosificación por lo regular elimina el daño tubular. La toxicidad hepática y las alteraciones del sistema nervioso central (SNC), como parestesias y convulsiones, ocurren con menor frecuencia.

Tacrolimus

Tacrolimus es un antibiótico macrólido con un mecanismo de acción similar a la ciclosporina: inhibe

la actividad del linfocito T. Este medicamento es más potente que la ciclosporina y se utiliza principalmente en el trasplante de órganos para prevenir el rechazo. Los efectos adversos son similares a los de la ciclosporina.

Micofenolato de mofetilo

El micofenolato de mofetilo es un medicamento citotóxico que inhibe la actividad de células T así como de células B. Su principal uso es prevenir el rechazo del trasplante renal. Los efectos adversos incluyen diarrea, vómito, leucopenia y mayor susceptibilidad a infección.

Leflunomida

La leflunomida es un medicamento inmunosupresor nuevo que actualmente se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoide. El fármaco se convierte a un metabolito de acción prolongada que inhibe la síntesis de pirimidinas y DNA. Esta acción, a su vez, inhibe la proliferación tanto de células T como de células B implicadas en la artritis reumatoide. La leflunomida se toma oralmente y tiene vida media (en promedio) de 15 días. Los efectos adversos incluyen diarrea y otras alteraciones del tracto GI, daño renal y hepático, y la posibilidad de malformaciones congénitas.



Administración de medicamentos y vigilancia del paciente

Los pacientes que reciben medicamentos inmunosupresores por lo general tienen condiciones de enfermedad que requieren hospitalización, o se les ha realizado un trasplante, lo cual también demanda hospitalización prolongada. En consecuencia, estos pacientes reciben cuidados intensivos y una estrecha observación clínica. De gran importancia es la detección de cualquier signo que indique infección o rechazo de órgano. La cuenta hemática se toma periódicamente para asegurarse que las células sanguíneas no caen por debajo de niveles aceptables. Es extremadamente importante observar todas las precauciones para el control de la infección.

Vigilar los signos vitales y la temperatura corporal durante la administración del fármaco y después de la misma; la fiebre con frecuencia es la primera indicación de infección.

Explicar al paciente los efectos secundarios comunes de los medicamentos administrados.

Instruir al paciente para que informe de fiebre, escalofríos, crecimiento de las glándulas, dolor de garganta, fatiga y malestar, o cualquier otro síntoma que sugiera infección o un posible rechazo de órgano, especialmente después de la hospitalización.

Instruir a otros miembros de la familia sobre la importancia de la limpieza y control de la infección.

Muromonab-CD3

Nuevos descubrimientos en biología molecular han conducido al desarrollo de anticuerpos monoclonales comercialmente preparados y diseñados para atacar aspectos específicos del sistema inmunológico. El primero de estos anticuerpos ha sido aprobado y es comercializado como muromonab-CD3. El efecto inmunosupresor ocurre cuando el anticuerpo CD3 (administrado IV) se une específicamente a la célula T. Esta unión disminuye con rapidez la actividad de las células T. Dado que las células T desempeñan un papel importante en la regulación de la actividad inmunológica, la actividad del sistema inmunológico se reduce de manera total.

El principal uso del CD3 es prevenir el rechazo después de trasplante renal. Los efectos adversos asociados son náuseas, vómito, fiebre, dificultad respiratoria y dolor torácico.

Daclizumab

El daclizumab es un anticuerpo monoclonal que se une y bloquea el receptor de interleucina-2. Esta acción inhibe la activación de linfocitos y la reacción inmunológica que ocurre durante el rechazo de órganos trasplantados. Su principal indicación es para la prevención del rechazo del trasplante renal. Las reacciones adversas comunes incluyen debilidad, escalofríos, dolor muscular y articular, alteraciones GI y daño renal.

Infliximab

El infliximab es un anticuerpo monoclonal que se une e inhibe la actividad del factor de necrosis tumoral (TNF-alfa). El TNF-alfa es un mediador de la inflamación y la activación inmunológica. La principal indicación del infliximab es en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, la cual es una condición inflamatoria del tracto gastrointestinal. La administración de infliximab se relaciona con una reacción de infusión que puede ocurrir después de la inyección IV. La reacción puede incluir fiebre, escalofríos, urticaria, hipotensión y dolor torácico. En pacientes tratados con infliximab, también hay incremento en la incidencia de infección bacteriana. Otros efectos adversos comprenden dolor de cabeza, náuseas y alteraciones GI.

CUADRO 46:1 Nuevos medicamentos inmunopotencializadores

INMUNOPOTENCIADORES	MECANISMO DE ACCIÓN
Factor estimulante de colonias (CSF)	
Filgrastim (granulocitos-CSF, G-CSF)	Incrementa la formación de granulocitos y la actividad inmunológica
Sargramostim (macrófagos-CSF, GM-CSF)	Incrementa la formación de macrófagos y la actividad inmunológica
Interferón beta (β-IFN)	Actividad antiviral, activación de macrófagos
Interferón gamma (γ-IFN)	Actividad antiviral, activación de macrófagos
Levamisol	Inmunomodulador usado con fluorouracilo en el tratamiento del cáncer de colon

MEDICAMENTOS INMUNOESTIMULANTES

Son deseables medicamentos que incrementen la actividad del sistema inmunológico en el tratamiento del cáncer, SIDA y otras condiciones en las que existen deficiencias inmunológicas. Hoy en día hay un número limitado de medicamentos disponibles. Muchos de estos fármacos inmunoestimulantes son preparaciones comerciales de mediadores y factores de crecimiento que son producidos normalmente por las células corporales.

Interferón alfa

El interferón alfa (α-IFN) es una clase de interferón que se produce en el cuerpo como respuesta a infección viral. Además de su efecto antiviral, parece que α-IFN estimula la función inmunológica, y ha sido eficaz en el tratamiento de algunos cánceres. La leucemia y ciertos cánceres han mostrado remisión después del tratamiento con α-IFN. Es necesario más investigación para evaluar el uso y efectividad del α-IFN. Náuseas, diarrea, dolor de cabeza, fiebre y síntomas semejantes a resfriado son efectos adversos comunes.

Interleucina-2

La interleucina-2 es uno de los mediadores químicos conocidos como linfocinas. Se produce por linfocitos y otras células. Es especialmente importante para la actividad de las células T cooperadoras. Estimula la producción de anticuerpos por células B, y la actividad de las células T asesinas. Estas acciones incrementan la función y respuesta del sistema inmunológico. En particular, las células T asesinas atacan y destruyen microorganismos infecciosos. En consecuencia, hay un gran interés en el desarrollo de interleucinas para el tratamiento de cáncer y SIDA. La fiebre, síntomas semejantes a resfriado y la retención de líquidos son efectos adversos comunes.

Recientemente existen nuevos fármacos inmunopotencializadores que están siendo evaluados para determinar sus usos clínicos más apropiados. Estos agentes se presentan en el cuadro 46:1.

Revisión del capítulo

Comprensión de la terminología

Relacione la descripción en la columna izquierda con el término adecuado de la columna derecha.

___ **1.** El estudio de medicamentos con efectos inmunosupresores e inmunopotenciadores.

___ **2.** Proteínas que atacan y ayudan a destruir microorganismos infecciosos.

___ **3.** Capacidad de estimular e incrementar la función inmunológica.

___ **4.** Tiene la capacidad de causar cáncer.

___ **5.** Capaz de causar un desarrollo anormal (defectos de nacimiento).

___ **6.** Disminución del número de linfocitos circulantes.

___ **7.** Capaz de causar mutaciones.

___ **8.** Mediador químico producido por células inmunes que ayuda a regular e incrementar la función inmunológica.

___ **9.** Mediador químico producido por células inmunes que incrementa la función inmunológica.

___ **10.** Capacidad de suprimir o disminuir la función inmunológica.

a. anticuerpos
b. carcinógeno
c. inmunofarmacología
d. inmunoestimulación
e. inmunosupresión
f. interferón
g. interleucina
h. linfopenia
i. mutágeno
j. teratógeno

Adquisición de conocimientos

Responda las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. ¿En qué enfermedades o condiciones resulta útil suprimir la función inmunológica? _____

2. ¿Cuándo es deseable estimular la función inmunológica? _____

3. Describa brevemente la función de macrófagos, células T cooperadoras, células B y células T asesinas.

4. ¿Cuál es la función de las células T supresoras y las células de memoria? _____

5. Describa el principal efecto inmunosupresor de los corticosteroides. _____

6. Compare las acciones de la azatioprina y la ciclofosfamida con la de la ciclosporina. ¿Hay alguna ventaja con ciclosporina? _____

7. ¿Qué efectos adversos se han asociado a la ciclosporina? _____

8. ¿Cuál es el mecanismo de acción del muromonab-CD3? _____

9. Explique las acciones inmunoestimulantes del interferón alfa y la interleucina-2. _____

Aplicación de conocimientos en el trabajo

Utilice su pensamiento crítico para responder las siguientes preguntas en los espacios proporcionados.

1. Como enfermera, con frecuencia suele conocer a sus pacientes tanto personal como médicamente. María Pérez es una de sus pacientes. Usted sabe lo afortunada que se siente por haber encontrado un corazón para su trasplante, y la alegría que supone para ella el hecho de estar viva, pero tiene que afrontar el rechazo del órgano.
   a. ¿Qué medicamento inmunosupresor se puede prescribir a María? _____
   b. ¿Por qué se ha elegido ese medicamento? _____
   c. ¿Qué efectos adversos debe vigilar María cuando tome el medicamento? _____
   d. ¿Qué se puede hacer para reducir los efectos adversos del medicamento? _____

2. Suponga que asiste a una práctica de medicina familiar en un pequeño pueblo. El Sr. González se presenta al consultorio médico con urticaria, escozor, una erupción cutánea y edema de la cara, especialmente alrededor de los ojos. El diagnóstico es una reacción alérgica de causa desconocida, y se prescribe prednisona. Utilice el *Physicians' Desk Reference (PDR)* para ayudar al Sr. González a elegir el medicamento sin riesgos.
   a. ¿Qué le preguntaría al Sr. González, para ver si tiene contraindicaciones para prednisona? _____
   b. ¿Por qué debe advertir al Sr. González que evite al estrés y las infecciones mientras esté tomando prednisona? _____
   c. ¿Qué reacciones adversas debe vigilar el Sr. González? _____
   d. ¿Cómo debe administrarse la prednisona al Sr. González? _____

3. Todos los pacientes que toman inmunosupresores deben ser alertados para que observen cualquier signo de infección e informen. ¿Por qué es esto importante? _____

4. Los pacientes que están recibiendo azatioprina deben ser alertados de los efectos adversos comunes, las alteraciones GI, etcétera. ¿De qué otros efectos adversos deben ser alertados? _____

5. Los pacientes que estén usando interferón alfa deben ser alertados de las reacciones adversas comunes. ¿Qué reacciones adversas es más probable que ocurran? _____



Conexión en Internet

Visite el sitio web MedicineNet http://www.medicinenet.com y pulse el encabezado *Disease and Conditions Index*. Resalte la letra "I" para inmunoterapia, también referida como terapia biológica, y lea acerca del papel de la inmunoterapia en el tratamiento de varias condiciones.

Lecturas adicionales

Graham, R. M. 1994. Cyclosporine: Mechanism of action and toxicity. *Cleveland Clinic Journal Medicine* 61:308.

Jaret, P. 1986. Our immune system: The war within. *National Geographic* June:706.

Life, death, and the immune system. 1993. *Scientific American* 269 (9): Special issue.

Overmyer, R. H., and Frohlick, E. D. 1991. Cyclosporine targets diabetic, arthritic, dermatologic, and other conditions. *Modern Medicine* 59:136.

Stephenson, K. S. 2002. Immunization update 2002. *Physician Assistant* 26 (5):44.

Índice alfabético

Los números de pagina seguidos de f indican figuras; aquellos seguidos de c indican cuadros.

Abortifacients, 370, 380
Aborto terapéutico, 486-487
Absorbentes, 397, 399, 400c
Absorción
  bucal, 427, 443
  medicamentos, 14, 15, 16f, 17-19, 24-25, 31, 33c, 529
  trasdérmica, 428, 430
Abuso de medicamentos, 4, 11c, 26, 154-162
Acarbosa, 474c, 475, 476c, 477
Acatisia, 131, 133
Acción antiinflamatoria, 211, 418
ACE (enzima convertidora de angiotensina), inhibidores, 242, 242c, 279, 281, 284, 284c
Acebutolol, 64c
Aceite
  castor, 403c
  mineral, 403c, 404
Acetaminofén, 202c, 214, 215c, 220-222, 220c, 224, 225, 226c, 249c, 354c, 536c
Acetato, 464, 469
  desmopresina (DDAVP), 486, 487, 488c
  fludrocortisona, 421c
  hidrocortisona, 419c, 422c
  metilprednisolona, 418c, 419c, 422c
Acetazolamida, 269c, 270-271, 270c, 551c
Acetilcisteína, 221, 364
Acetilcolina (ACTH), 74c
  endógena (ACH), 51, 54, 71-76, 71f, 88, 98, 175, 176, 179
Acetilcolinesterasa, 70, 71, 71f, 74
Acetohexamida, 473, 474c
Aciclovir, 525-526, 527c, 529-531, 535c, 537c
Acidificación, 265, 268
Ácido
  aminocaproico, 301
  clavulánico, 499
  dietilamida lisérgico (LSD), 155-156
  etacrínico, 269c, 273, 274c, 275
  etilenediamino tetracético (EDTA), 457
  fólico, 171, 313
    antagonistas, 569-570
    deficiencia, 338-340, 386f
  gamma-aminobutírico (GABA), 118, 120, 123, 137, 169
  meclofenámico, 214, 215c
  nicotínico, 325c, 326-327
    dieta, 313, 317
  retinoico, 24c, 310
  salicílico, 215c
  undecilénico, 513, 515c
  úrico, 222-224, 222f, 224f
  valproico, 168c, 169, 171, 551, 551c
  graso esencial, 305, 306, 306c
Acidosis, 265, 268, 305, 316
  metabólica, 268, 316
  respiratoria, 316
Acné, 310
Activador tisular del plasminógeno (tPA), 289, 299
Actividad espasmogénica, 194, 202-203
Adaptabilidad, 23
Adenosina, 253
  monofosfato cíclico (AMP cíclico), 361
ADH (hormona antidiurética), 125, 193, 203, 268, 409, 484, 485, 487
Adicción, 122, 193, 197, 204, 438
  medicamentos, 14, 26, 122, 193, 197, 204, 438
Administración
  bucal, 18c
  intraarterial, 18c
  intratecal, 18c
  oral, 15, 17, 18c
  parenteral, 15, 17, 18c
  por inhalación, 17, 18c
  vaginal, 18c
Adriamicina, 537c
Advertencia para el paciente, 8
Agencia Federal de Medicamentos (DEA), 197
Agentes
  antialérgicos, 346-350, 349f
  antihistamínicos, 346, 347, 350-355, 534c, 535c
    administración y vigilancia del paciente, 355
    antagonistas del receptor H_2, 372f, 374c, 376-380, 377c
    como antieméticos, 388
    cuadro de dosis, 351c
    enfermedad de Parkinson, 179
    indicaciones clínicas, 352
    interacciones con medicamentos, 353-354, 354c
    precauciones y contraindicaciones, 353
    preparaciones frío y alergia, 352c
    reacciones adversas, 352-353
    sitio de acción, 349f
  antineoplásicos, 566-572
    administración y vigilancia del paciente, 572
    antimetabolitos, 569-570
    medicamentos alquilantes, 568-569
    resistencia a medicamentos, 568
    uso en embarazo, 572
  oxidantes, 558c
Agonista, 2, 5, 5f, 193, 199
  de dopamina, 178
Agranulocitosis, 288, 294, 450, 455
Agua corporal, 314
AIDS (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), 511, 521-523, 522c
Albúmina, 19, 32, 33
Albuterol, 61c, 362c
Alcaloides de belladona, 382, 383c, 384, 400c
Alcalosis, 265, 305, 316
  hipoclorémica, 272
  metabólica, 316
  respiratoria, 316
Alcohol, 26, 125-127, 557, 558c, 559, 560c, 561, 562
  etílico. *Véase* Alcohol; Etanol
  isopropílico, 558c, 559, 561, 562
Aldehídos, 558c
Aldosterona, 267, 273, 279, 281, 420-421
Alendronato, 457c, 458, 460
Alergia a medicamentos, 8
Alfentanil (Alfenta), 197c, 198c
Algodoncillo, candidiasis bucal, 512
Alopecia, 288, 291
Alopurinol, 223-224, 223c, 226c, 336
Alprazolam, 137c
Alquilación, 566, 568
Alteplase, 299-300
Amantadina, 177c, 178-179, 524, 526, 527c, 529, 530, 533
Ambenonio, 74, 74c, 75
Amenorrea, 427, 438
Amikacina, 46, 189, 501c
Amilorida, 269c, 273, 274c
Aminoácidos esenciales, 305, 306, 306c
Aminofilina, 362
Aminoglucósidos, 501-502, 501c
Amiodarona, 146c
Amlodipina, 259, 283
Amobarbital, 121c, 122
Amoxapina, 146c
Amoxicilina, 373, 375c, 497-498, 498c
Amoxicilina-ácido clavulánico, 499
Ampicilina, 497-498, 498c
Ampicilina-sulbactam, 499
Anabolismo, 183, 184, 193, 196, 211
Anafilaxis, 8, 61, 211, 217, 221
Analgesia-controlada-paciente, 206
Analgésicos
  asociados a anestesia general, 188, 189c
  controlados-paciente, 206
  narcóticos. *Véase* Analgésicos opioides
  no opioides, 194, 196, 213-222, 224-226. *Ver también* medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)
    acetaminofén, 220-222, 249c
    administración y vigilancia del paciente, 225
    conteniendo mezcla de medicamentos, 220c
    dosis recomendadas en el adulto, 215c, 216c
    interacciones con medicamentos, 224, 226c
    salicilatos, 217-220

Analgésicos (*cont.*)
opioides (narcóticos), 193-207
absorción y metabolismo, 203
administración y vigilancia del paciente, 206-207
antagonistas de, 204-205, 205c
antitusígenos, 200-201, 201c, 202c
cuadro de dosis, 198c
depresión respiratoria por, 200, 204, 205c
efectos, adversos, 203-204
cardiovasculares, 203
en CNS, 199-200, 200f
farmacológicos, 197c, 199-203
gastrointestinales, 200, 200f, 207
oculares, 203
sobre músculo liso, 202-203
esquema de clasificación, 197, 201c
indicaciones clínicas, 205
interacciones con medicamentos, 206-207
intoxicación aguda, 204
precauciones y contraindicaciones, 204-205
sitio y mecanismo de acción, 195f, 199
supresión (síndrome de abstinencia), 204
tolerancia y dependencia física, 196, 203-204
para gota, 223, 223c
Análogos de nucleósidos, 525
Anandamida, 161
Andrógenos, 24c, 427, 441-444, 442c
Anemia, 211, 217, 332, 333
aplásica, 332, 339
causas de, 333, 334c
deficiencia
ácido fólico, 338-340
cianocobalamina, 336-338
hierro, 217, 334-336
eritropoyetina, 340
megaloblástica, 212, 217, 339
normocítica, 333, 339
perniciosa, 336-337
Anestesia
caudal, 98, 102
completa, 185
dental, 105
disociativa, 183, 188
epidural, 98, 102
espinal, 99, 102
general, 98, 99
administración y vigilancia del paciente, 190
anestésicos inyectables, 186-188, 187c
asociada a, 188, 189c
definida, 183, 184
efectos fisiológicos, 185-186
inducción y mantenimiento, 184, 185
inhalación de anestésicos, 186, 187c
precauciones e interacciones con medicamentos, 188-190
signos y etapas de, 184-185, 185c
vía de administración, 185
intradérmica, 99, 102
local, 98-105
administración y vigilancia del paciente, 105
aplicaciones clínicas, 103
características de lo empleado comúnmente, 101c
efectos adversos, 102-103
farmacología, 99-100
interacciones con medicamentos, 103-104
mecanismo de acción, 99, 100f, 100c
sitio de acción, 195f
vías de administración, 100, 102
Anestésico
local de amoniaco, 98, 100, 101c
inhalado, 186, 187c
inyectable, 186-188, 187c
Anfetaminas, 148, 148c, 157-158, 157f, 354c
Anfotericina B, 423, 512, 513, 513c, 514c, 516, 517, 532, 534c, 537c
Angina
ejercicio, 256, 257
pecho, 232, 235, 256, 257, 294
medicamentos anti-angina, 63, 256-260
tipos, 256, 257
vasoespástica, 256, 257
Angiotensina, 279, 281
Anión, 305, 315, 450
Anisindiona, 239c
Anistreplase, 299
Anovulación, 437
ANS. *Véase* Sistema Nervioso Autonómico
Antagonismo, 2, 5, 5f, 25c, 193, 196
Antagonistas
calcio, 283-284, 284c
efectos adversos, 260
mecanismo de acción, 259
para angina, 259-260
hormonas, 570
narcóticos (opioides), 194, 204-205, 205c
opioides, 204-205, 205c
receptor H_2, 372f, 374c, 376-380, 377c, 391
Antiácidos, 370, 372f, 376-378, 377c, 384-386, 384c, 385c, 386c, 391-392, 551, 551c
Antianémicos, 332-341
Antibióticos, 188, 189c, 373, 494, 496, 572
Véanse también Medicamentos antibacterianos; medicamentos específicos
macrólidos, 504-505
Anticoagulantes, 288-298, 534c, 535c, 551c
acción periférica, 291
administración y vigilancia del paciente, 296, 298
antitrombinas, 290c, 292
comparación de, 293c
consideraciones especiales, 296
contraindicaciones, 293-294
derivados cumarínicos, 290, 292-293
derivados de la vitamina K, 294
heparinas, 290-292, 290c, 293c, 294
indandionas, 294
indicaciones clínicas, 295
interacción con medicamentos, 295-296, 297c-298c
mecanismo de acción, 289-290, 290c
medicamentos antiplaquetas, 289-290, 290c, 294-295
quelantes, 290c, 292
Anticoncepción, 427, 430
Anticonceptivos orales, 392, 424, 430, 432c, 433, 435-438, 440-441, 445, 534c, 536c
Anticuerpos, 576, 577, 578f
Antidepresivos tricíclicos (TCA), 145-147, 146c, 147c, 149, 160
Antidiarreicos, 398-401, 399c, 400c
Antieméticos, 77, 188, 388-389, 390c, 392
Antígenos, 346, 347
Antimetabolitos, 566, 569-570
Antimicóticos tópicos, 517, 518
Antimicrobianos fluoroquinolona, 505, 505c
Antisépticos
definición, 556
mecanismo de acción, 557
usos, 559, 560c-561c, 561-562
Antitoxina tetánica, 45
Antitrombinas, 290c, 292
Antitusígenos, 193, 196, 200-201, 201c, 202c
Anuria, 193, 203, 265, 268
Aprobación de medicamentos, 30, 34-35
APTT (tiempo parcial de tromboplastina activada), 296, 298
Ardeparina, 290-291, 293c, 295
Argatrobán, 292
Argiria, 556, 561
Arritmia, 98, 102, 245, 246-247, 246c
cardiaca, 98, 102, 245, 246-247, 246c
supraventricular, 245, 246
Arterias coronarias, 256, 257
Arterioesclerosis, 232, 235
Articaína, 101c
Artralgia, 211, 212
Artritis, 211, 212
analgésicos no opioides para, 214, 215c-216c
Asa de Henle, 267f, 268
Ascaris, 549-550, 550c
Asintomático, 542, 549
Asma, 347, 358-359
papel del sistema nervioso autónomo, 360-361
tratamiento
agentes antialérgicos, 364
broncodilatadores, 361-362, 413f
medicamentos anticolinérgicos, 362-363
medicamentos antiinflamatorios, 363-364, 415f
mucolíticos, 364
Asparaginasa, 571c
Aspirina, 5, 19, 214, 215c, 217-220, 220c, 223c, 225, 226c, 249c, 290, 294-295, 536c
Astemizol, 353-354, 532, 534c, 535c
Atenolol, 63, 64c
Aterosclerosis, 542, 549
Atorvastatina, 325, 325c
Atropina, 75, 76-77, 77c, 179, 189, 354c, 382, 383c
Atapulgita, 400c
Automatismo, 118, 122
Autorritmicidad, 234
Azapironas, 139
Azatadina, 350
Azatioprina, 579
Azitromicina, 354c, 504
Aztreonam, 499

Baclofeno, 89f, 92, 93, 93c, 94
Bacteria, 494, 495-496, 496c
Barbitúricos, 20, 26, 118, 120-123, 168-169, 186-189, 382
Barrera hematoencefálica, 20
Beclometasona, 363c
Belladona, 383c
Benazepril, 284c
Bendroflumetiacida, 269c, 272c, 322c
Benzocaína, 101c

Benzodiacepinas, 32, 118, 123-124, 136-139, 137c, 170
Benztiacida, 269c, 272c, 322c
Benztropina, 179, 179c
Bepridil, 259
Besilato de atracurio, 90c
Besilato de cisatracurio, 90c
Beta-caroteno, 309
Betaconazol, 514c, 517
Beta-lactamasa, 497
Betametasona, 418c, 421c
Betanecol, 73, 74c, 377c
Bicarbonato de sodio, 219, 220c, 384-386, 385c, 403c, 551c
Bifásico, 427, 430
Bifosfonatos, 435, 459, 460
Bifosfonato de sodio, 403c
Biguanidas, 558c
Biodisponibilidad, 14, 21
Biperideno, 179c
Bisacodilo, 403c, 404
Bisoprolol, 64c
Bitolterol, 362c
Bivalirudina, 292
Bleomicina, 571c
Bloqueadores
  adrenérgicos selectivos
    beta-1, 57, 59
    beta-2, 58, 59, 66f
  alfa-adrenérgicos, 57, 59, 62, 63c, 66f
  beta-adrenérgicos, 63-65, 64c, 66f, 251-252, 259, 283, 551c
    no selectivos, 57, 59, 66f
  canales de calcio, 534c
  despolarización, 87, 89
  ganglionicos, 82, 83-84, 84c
  neuronales adrenérgicos, 57, 60, 65-66, 65f, 66f, 84c
  no despolarizantes, 87, 88-89
Bloqueo simpático, medicamentos, 282-283, 283c
BMR (índice metabólico basal), 451
Bocio, 450, 452, 455
Bretilio, 252
Bromfeniramina, 351c, 352, 354c
Bromocriptina, 177c, 178
Bromodifenhidramina, 201c
Bromuro de ipratropio, 285
Broncodilatadores, 58, 59, 61, 90, 358, 361-362, 362c
Bronquitis, 34c
  crónica, 358, 359
Budesonida, 363c, 421c
Bumetanida, 269c, 273, 274c, 282
Bupivacaína, 101c, 102
Buprenorfina, 198c
Bupropión, 148
Buspirona, 139
Busulfano, 569c
Butabarbital, 121c
Butalbital, 220c
Butenafina, 514c
Butirofenonas, 134-135, 134c
Butorfanol, 198c, 199
Butorfanol (spray nasal), 198c

Cafeína, 220c, 269c, 274, 361
Calcifediol, 311
Calcio, 316
  administración y vigilancia del paciente, 317
  hipercalcemia, 456, 457-458
  hipocalcemia, 456
  homeostasis, 456
  para osteoporosis, 435
Calcitonina, 456, 459
  salmón, 457c, 458
Calcitriol, 311
Canabinoides, 154, 161
Cáncer, 566
  hormonas sexuales y, 438, 439-440
  medicamentos antineoplásicos, 567-572, 569c, 571c
  tipos, 567
Candesartrán, 285
Candidiasis, 511, 512-513, 513c, 514c
Cápsulas, 16
  gelatina, 16
Captopril, 242c, 284
Carbacol, 74c
Carbamacepina (Tegretol), 168c, 169, 171
Carbamacina, 24c
Carbenicilina, 498, 498c
Carbidopa, 177, 177c
Carbonato de calcio, 384c, 385c, 386
Carboplatino, 569c
Carboprost trometamina, 486-487, 488c
Carboximetilcelulosa, 403c
Carisoprodol, 89f, 93c
Carmustina, 569c
Carvedilol, 64c
Catabolismo, 415, 417
  proteico, 417, 420c
Catárticos 397, 401
Catecolaminas, 57, 58
Catión, 305, 315
Cefaclor, 500c
Cefadroxil, 500c
Cefalexina, 500c
Cefalosporinas, 499-501, 500c
Cefalosporinasas, 495, 497
Cefazolina, 499, 500c
Cefepima, 500, 500c
Cefixima, 500c
Cefonicida, 500c
Cefoperazona, 500c
Cefotaxima, 500c
Cefotetán, 500c
Cefoxitina, 499, 500c
Cefradina, 550c
Ceftazidima, 500c
Ceftriaxona, 500c
Celecoxib, 214, 216c, 217
Células
  B, 577-581
  oxínticas, 376
  memoria, 577, 578f
  parietales, 371, 376
  T, 577, 578c
    asesinas, 577, 578f, 581
    cooperadoras, 577, 578f, 581
    supresoras, 577, 578c
Celulosa oxidada, 301
Centro del vómito, 200, 220f, 387, 389, 388f
Cerebelo, 111, 114
Cerebro, 112-115, 113f
Cerebrum, 111, 130
Cerivastatina, 325, 326
Cetamina, 186, 188
Cetirizina, 350, 351c
Cetosis, 464, 466, 467
Cianocobalamina (vitamina B_{12}), 313
  deficiencia, 336-338
  preparaciones, 337, 338c
Ciclisina, 389, 390c
Ciclo
  sueño, 119-120, 124, 417
  reproductivo femenino, 428-430, 429f
Ciclobenzaprina, 93c
Ciclofosfamida, 569c, 579
Ciclo-oxigenasa (COX), 211, 213-214, 294
Ciclopiroxolamina, 512, 514c
Cicloplejía, 77, 83
Ciclosporina, 532, 534c, 535c, 579
Cidal, definición de, 556, 557
Cidofovir, 525, 527c, 530-532, 535c
Cimetidina, 124, 139, 171, 336, 354c, 374c, 377-379, 377c, 379c, 391, 535c, 536c, 537c, 551, 551c
Cinconismo, 245, 249, 542, 546
Cipionato de estradiol, 431c
Ciprofloxacina, 505, 505c
Ciproheptadina, 350, 351c, 353
Circulación enterohepática, 30, 32
Cisaprida, 381, 392
Cisplatino, 568, 569c
Citalopram, 147c
Citarabina, 570
  definición de, 332, 333
Citocinas, 360
Citomegalovirus (CMV), 524, 526, 530, 531
Citrato de magnesio, 403c, 404
Cladribina, 570
Claritromicina, 354c, 373, 375c, 504, 536c, 537c
Clemastina, 350, 351c
Clindamicina, 506
Clioquinol, 514c
Clofibrato, 329
Clomifeno, 437
Clonacepam, 137c, 138, 168c, 170
Clónico, 166, 167
Clonidina, 16, 282-283, 283c
Clopidogrel, 290, 293c, 294
Cloracepato, 137c
Clorambucilo, 569c
Cloranfenicol, 505-506
Clordiazepóxido, 92, 93, 93c, 136, 137c, 382
Clorfeniramina, 201, 202c, 350, 351c, 353, 354c
Clorhexidina, 557, 558c, 559, 561
Cloroformo, 187c
Cloroprocaína, 101c
Cloroquina, 544-546, 545c, 547c, 548, 551, 551c
Clorotiazida, 269c, 271, 272c, 275-276, 322c
Clorotrianisena, 431c
Clorpromacina, 133, 134c, 159, 189, 352, 389, 390c, 453
Clorpropamida, 473, 474c, 475
Clortalidona, 269c, 271, 272c, 282, 322c
Clortetraciclina, 502
Cloruro
  amonio, 201, 202c
  benzalconio, 557, 558c, 559, 560c, 561
  calcio, 457c
  cetilpiridinio, 557, 558c, 561
  etilo, 101c
  sodio, 315c
Clorzoxazona, 93c
Clotrimazol, 512, 514c, 517
Cloxacilina sódica, 498c
Clozapina, 134c, 135
CMV, 524, 526, 530-531
CNS. *Véase* Sistema nervioso central

Coagulación, 288, 289
vigilancia, 296, 298
Coagulantes, 300-301
Cocaína, 101c, 102, 157, 158-160
Codeína, 196, 197c, 198c, 200-201, 201c, 202c, 207, 220c
Colchicina, 223, 223c
Colecalciferol (D_3), 311
Colesevelam, 324, 325c
Colesterol, 321, 322-329, 324f, 435, 439
Colestipol, 324-325, 325c
Colestiramina, 241, 324-325, 325c, 327-328, 329c, 453
Colinérgico, definición de, 70, 71
Colitis seudomembranosa, 506
Compuestos
amonio cuaternario, 558c, 559
halogenados, 183, 186, 558c
Conducción nerviosa, 99, 100f
Contracción
auricular prematura, 245, 246, 246c
ventricular prematura (PVC), 240, 245, 246, 246c, 247f
Contraindicaciones, 2, 4. *Véanse también* medicamentos específicos
Convoluto, 265
Convulsiones, 166, 167
ausencia, 167
generalizadas, 166, 167
gran mal, 166, 167
medicamentos para el control de, 168-171, 168c
mioclónicas, 167
parciales, 166, 167-168, 170
tónico-clónicas, 167
COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), 358, 359
Corazón
arritmias, 245-247, 246c
electrofisiología del, 247, 248c
enfermedades del, 234-235
flujo sanguíneo a través de, 233f
función, 233-234
inervación, 234
medicamentos antiarrítmicos, 247-253
sistema de conducción, 233-234
Corteza
cerebral, 111, 112-113, 120
suprarrenal, 416c
Corticosteroides, 354c, 534c, 535c
asma, 363-364, 363c
efectos adversos, 363
inhalación en aerosol, 363, 363c
inmunosupresión, 578-579
Corticotropina (hormona adrenocorticotrópica, ACTH), 416-419, 421c
Cortisol, 416-417
Cortisona, 214, 418c, 421c
Cosintropina, 417, 421c
Creatinina, 30, 32
Cretinismo, 408, 409, 450, 451, 455
Crisis
colinérgica, 75
de ausencia, 166, 167, 170
Crómico, definición de, 332, 333
Cromolín sódico, 348-350, 350c, 364
Crónico, definición de, 332
CTZ (zona disparadora de quimiorreceptor), 200f, 387, 388f, 389
Cuadros
conversión de pesos, 43
conversión de volúmenes, 43
Cura radical, 543, 544
Curare, 88-91, 89f, 90c
Curvas
dosis-respuesta, 6, 6f
tiempo-respuesta, 6-7, 6f

Daclizumab, 580
Dactinomicina, 571c
Dalteparina, 290-291, 293c, 295
Dantroleno, 89f, 90c, 91-92, 94
Daño mental, 132
Dapsona, 537c
Decanoato de nandrolona, 442c
Decimal, 39, 41-42
Defecación, 397, 398, 401, 402
Defectos del tubo neural, 171
Definiciones
mega-, 333
micro-, 333
Dehidroepiandrosterona (DHEA), 443, 445
Delavirdina, 525, 528c, 529, 531, 533, 535c
Demecario, 74c
Demeclociclina, 502c
Denominador, 39, 40
Dependencia, 14, 26, 154, 155
anfetaminas, 158
barbitúricos, 122
cocaína, 159
física, 194, 196, 203-204
LSD, 156
marihuana, 162
medicamentos, 14, 26
antiansiedad, 139
opioides, 196, 203-204
PCP, 160
Depresión, 34c, 143
CNS, 119-126, 120f
en anestesia general, 184-190, 185f
endógena, 143, 144
exógena (reactiva), 143, 144
medicamentos antidepresivos para, 144-148, 149
medular, 184
nerviosa, 99, 100c
quinidina, 249
reactiva, 143, 144
Depuración de creatinina, 30, 32
Deriva antigénica, 511, 526
Derivados
ácido fíbrico, 327
cumarínicos, 290, 292-293, 354c
triptamina, 156
xantinas, 269c, 274
Dermatitis, 346, 352
eccematoide, 346, 353
DES (dietilestilbestrol), 24c, 430, 438, 440
Deshidratación, 275
Desinfectantes, 556-562
definición, 556
efectos tóxicos y adversos, 562
esterilización con, 557, 559
mecanismo de acción, 557
usos, 559, 560c, 561c, 561-562
Desipramina, 146c
Desloratadina, 351c
Desnaturalización, 556, 557
Desocina, 198c
Desogestrel, 432c, 436
Dexametasona, 418c, 419c, 421c
con lidocaína, 422c
Dexclorfeniramina, 351c
Dexmetilfenidato, 148c
Dextrán, 315c
Dextroanfetamina, 148c, 157
Dextrometorfán, 196, 197, 199, 200-201, 202c, 207, 354c
Dextrosa, 315c
Dextrotirosina, 327, 328
DHEA (dehidroepiandrosterona), 443, 445
Diabetes insípida, 484, 485-486, 488c
Diabetes mellitus, 34c
causas, 465
complicaciones, 466
síntomas, 466, 466c
efecto de la hormona tiroides sobre, 453, 454
tratamiento, 466-480
administración y vigilancia del paciente, 478-479
biguanidas, 477-479
inhibidores de la absorción de glucosa, 474c, 475-477, 477f, 479
insulina sintética, 474c, 479-480
secretagogos hipoglucémicos orales, 471-475, 474c, 476c
terapia con insulina, 467-471, 468c, 472c
Diacetato de etinodiol, 432c
Diarrea, 398-401, 399c, 400c
Diazepam, 32, 89f, 92, 93, 93c, 103, 136, 137c, 138, 158, 159, 168c, 170, 171, 188, 378
Diazóxido, 275, 285
Dibucaína, 101c, 102
Diciclomina, 77c, 383c, 384
Diclofenaco, 215c
Diclorfenamida, 269c, 270c
Dicloxacilina sódica, 498c
Dicumarol, 292, 293c
Didanosina, 525, 526, 528c, 529, 531-533, 535c, 536c, 537c
Dieta. *Véase también* Nutrición
consumo diario recomendado de alimentos, 308c
enfermedad y, 306-307
guía piramidal de alimentos, 308-309, 308f
recomendación dietética permitida (RDA), 307, 307c
recomendaciones dietéticas, 307-308
vitaminas, 307, 307c
Dietilestilbestrol (DES), 24c, 430, 438, 440
Difenhidramina, 179, 350, 351c, 354c, 389, 390c
Difenidol, 389
Difenoxilato, 401
y atropina, 400c, 401
Diflunisal, 215c, 226c
Digestión, 371, 372f, 373
Digitálicos, 3, 423, 534c
Digitalización, 238, 240
Digitoxina, 240, 240c
Digoxina, 46, 240, 240c
inmune Fab, 241
Dihidrotaquisterol (DHT, *Hytakeral*), 311, 457c
Diltiazem, 241, 253, 259, 283, 284c
Dimenhidrinato, 350, 351c, 390c
Dimetiltriptamina, 156
2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina (DOM), 156-157
Dinoprostona, 487, 488c
Dinorfina, 199

Dipiridamol, 290, 294
Diplopía, 427, 439
Diritromicina, 504-505
Discinesia, 175, 177
Disentería, 542
Diseño de medicamentos, 154, 157, 160
Disforia, 193, 199
Dismenorrea, 211, 214, 215c-216c, 427, 438
Disopiramida, 248c, 250, 253
Discinesia tardía, 131, 133
Distonía, 177
Distribución del medicamento, 14, 15, 16f, 19, 25, 31-32, 33c
Disulfiram, 127, 537c
  reacción, 475, 479, 542, 548, 549
Diuresis, 265, 268
Diuréticos
  ácidos orgánicos, 269c, 273, 274c
  administración y vigilancia del paciente, 276
  ahorradores de potasio, 269c, 273-274, 274c
  clases de, 269c
  como fármaco antihipertensivo, 281-282
  derivados de xantinas, 269c, 274
  efectos adversos, 282
  incompatibilidades e interacción con medicamentos, 275-276
  indicaciones clínicas, 269
  inhibidores de la anhidrasa carbónica, 269c, 270-271, 270c
  insuficiencia cardiaca congestiva, 241-242
  mecanismo, 281-282
  osmóticos, 122, 269-270, 269c, 270c
  refractarios, 271
  sobredosis, 276
  tiazidas, 269c, 271-273, 272c
DMMS (sistema microsomal metabolizador de medicamentos), 14, 20, 121
Dobutamina, 62
Docusato
  calcio, 403c
  sodio, 403c, 404
Dolor, 195-196, 195f
  neuropático, 194, 195
  nociceptivo, 195
  referido, 194, 196
Donepecilo, 74c, 76
Dopamina, 62
  endógena, 133, 157, 175, 176
Dosificación
  ajuste, 25
  cálculo, 42, 44-46
  pediátrica, 45-46
Dosis, 2, 6
  impregnación, 14, 21
  mantenimiento, 14, 21, 238, 240
Doxacurio, 90c
Doxazosina, 63c
Doxepina, 146c
Doxiciclina, 502, 502c, 545c, 546
Doxilamina, 202c, 352, 354c
Doxorrubicina, 571c
Dronabinol, 180, 389, 390c
Droperidol-citrato de fentanilo, 185, 186, 187, 187c, 189
Drug Information: American Hospital Formulary Service, 8
Drug Information for the Health Care Professional, 8
ECF-A (factor quimiotático eosinofílico de anafilaxis), 360
Econazol, 514c
Ecotiofato, 74
ED_{50}, 2, 6
Edad y efectos de medicamentos, 22, 31-39
Edema, 268, 271, 273, 275
Edisilato de caramifén, 201c
Edrofonio, 74, 74c, 90
EDTA (ácido etilenediamino tetracético), 457
Efectos
  adictivos, 25c
  adversos, 2, 4, 7-8. *Véanse también* medicamentos específicos
  anticoagulantes de los salicilatos, 218
  cardiovasculares de los medicamentos
    anestésicos generales, 186
    anestésicos locales, 102
    anticolinérgicos, 76
    histamínicos, 348
    opioides, 203
    relajantes de músculo esquelético, 90
    salicilatos, 218
  ceiling, 6
  gastrointestinales de los medicamentos
    alcohol, 125
    anestésicos generales, 186
    anticolinérgicos, 76
    opioides, 200, 200f, 207
    salicilatos, 218
  oculares de medicamentos anticolinérgicos, 77
  potenciación, 88, 91
  secundarios, 3,4
  terapéuticos, 4, 5
  tóxicos, 3, 4, 7
  vasculares de los medicamentos. *Véase también* Efectos cardiovasculares de los medicamentos
    alcohol, 125
    anestésicos locales, 102
Efedrina, 60c, 201
Electrocardiograma (ECG), 232, 234, 234f, 518
  indicaciones de los efectos tóxicos de la quinidina, 249f
  vigilancia de arritmias, 246c, 247, 247f
Electroencefalograma (EEG), 111, 113, 167
Electrofisiología del corazón, 247, 248c
Electrólitos, 305, 315-316, 315c, 397, 398, 542, 547
Embarazo, medicamentos usados en, 23, 23c
  alcohol, 126-127
  aminoglucósido, 501
  analgésicos no-opioides, 225
  anestésicos locales, 105
  anticoagulantes, 300
  antidiarreicos y laxantes, 404
  antiepilépticos, 171
  antihistamínicos, 355
  antimicóticos, 519
  antineoplásicos, 572
  antipsicóticos, 136
  antivirales, 533
  barbitúricos, 142
  benzodiacepinas, 124, 139
  diuréticos, 276
  esteroides adrenales, 425
  estrógenos, 440
  hipolipemiantes, 328-329
  hormonas, sexuales, 446
    tiroideas, 454, 459
  litio, 150
  medicamentos gastrointestinales, 392
  metronidazol, 549, 552
  nicotina, 83
  opioides, 205, 207
  quinina, 552
  relajantes músculo-esqueléticos, 94
  tetraciclinas, 502-503
  vitamina A, 310
  vitaminas, suplementos, 317
Emesis, 194, 200, 387-389, 388f, 390c
  antieméticos, 77, 188, 388-389, 388f, 390c
  eméticos, 387-388
EMLA (lidocaína, prilocaína), 101c, 102
Emolientes, 397, 402
Emulsiones de grasa, 315c
Enalapril, 242c, 284c
Enanismo, 408, 409
Encefalina, 199
Encefalopatía de Wernicke, 126
Endémico, 542, 545
Endógeno, 194, 484, 485
Endometrio, 427, 429
Endorfinas, 194, 199
Enemas, 402
Enfermedad
  Addison, 416, 417, 423
  Alzheimer, 76
  arañazo de gato, 549
  arterial coronaria (CAD), 235, 323
  autoinmune, 450, 454
  cardiaca coronaria (CHD), 323
  cardiovascular
    efecto, de las hormonas tiroideas sobre, 453-454
    terapéutico del reemplazo hormonal, 435
  Crohn, 580
  Cushing, 420
  de la montaña, 271
  fibroquística de la mama, 428, 443
  hemorrágica del recién nacido (HDN), 292
  matutina, 389, 390c
  movimiento, 352, 387
  Paget, 451, 458, 460
  Parkinson, 77, 175, 176
    medicamentos usados para el tratamiento de, 175-180
  pulmonar obstructiva crónica (COPD), 358, 359
  reflujo gastroesofágico (GERD), 373-374, 376, 377c
Enfisema, 34c, 358, 359
Enflurano, 186, 187c
Enoxacina, 505c
Enoxaparina, 290-291, 293c, 295
Entacapona, 178
Entamoeba histolytica, 547-548, 547c
Enuresis, 77
Enzimas trombolíticas, 299-300
Epilepsia, 166, 167, 271
  medicamentos antiepilépticos, 168-171, 168c
  tipos, 167-168
Epinefrina, 51, 54, 58-61, 59c, 61c, 102, 362c
Eprosartano, 285
Equilibrio de líquidos, 314
Equipotente, 428, 430
Ergocalciferol (D_2), 311, 457c
Ergonovina, 486, 488c
Eritema, 211, 213, 346, 347
Eritrocitos (RBC), 333

Eritromicina, 189, 354c, 504
Eritropoyesis, 428, 441
Eritropoyetina, 340
Eschar, 556, 562
Escitalopram, 147c
Esclerosis múltiple, 92, 93
Escopolamina, 76-77, 77c, 179, 189, 382, 383c, 390c, 391
Esfínter esofágico, 374, 376c
Esmolol, 64, 64c, 251-252
Esomeprazol, 375c, 377c, 380
Esparfloxacina, 505c
Espectro antibacteriano, 494, 496-497
Espironolactona, 269c, 273-274, 274c
  con hidroclorotiazida, 274c
Esponja de gelatina, 301
Esponjas hemostáticas, 301
Esquizofrenia, 131, 132
Estado nutricional y respuesta a medicamentos, 33
Estanozolol, 442c
Estasis intersticial, 75-76
Estática, definición de, 557
Estatinas, 325-326
Estatus
  asmático, 187
  epiléptico, 167, 171
Estavudina, 525, 528c, 529, 531, 533, 536c
Estazolam, 121c
Éster anestésico local, 98, 99-100, 101c
Esterilización, 557, 559
Esteroides suprarrenales, 415-424
Estimulantes
  ganglionicos, 82, 83
  gastrointestinales, 375c, 377c, 381-382
  ovulación, 437-438
  psicomotores, 143, 148, 148c, 157-160
Estradiol, 431c
Estreñimiento, 207, 401-402
Estreptocinasa, 299-300
Estreptomicina, 19, 189, 501c
Estrés, 417
Estrógenos, 16, 24c, 428-430, 429f, 431c, 432c, 433-441, 445, 453, 460
  conjugados, 431c
Estrona, 431c
Etambutol, 507
Etanol, 558c, 560c, 561, 562. *Véase también* Alcohol
Éter, 187c
Etidocaína, 101c
Etidonato, 457c, 458, 460
Etinil estradiol, 430, 431c, 432c, 436, 537c
Etodolaco, 215c
Etomidato, 186-188, 187c
Etopósido, 570, 571c
Etosuximida, 168c, 170
Etotoína, 169
Euforia, 183, 184
Evacuación, 397, 398
Excreción
  gastrointestinal de medicamentos, 20
  medicamentos, 20-21, 25, 32, 33c
  respiratoria de medicamentos, 21
Exógeno, 484, 485
Expectorantes, 194, 201, 364
Exposición a medicamentos en el oficio de enfermera, 23, 24c
Extracelular, 265, 266-267
Extractos de plantas, como antineoplásicos, 570, 571c
Ezetimibe, 325c, 326
Factor
  estimulante de colonias, 581c
  intrínseco, 333, 336
  necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), 580
  quimiotáxico eosinofílico de anafilaxia (ECF-A), 360
Fagocito, 212, 222-223, 224f
Falso transmisor, 57, 65
Famciclovir, 527c, 529, 531, 532, 535c
Famotidina, 374c, 377-378, 377c
Fármaco, 2
Farmacocinética, 4c, 31-32, 33c
Farmacodinamia, 4c, 33-34
Farmacología, 2, 3, 3c
Farmacoterapéutica, 4c
Fasciculación, 87, 89
Felbamato, 168c, 170
Felodipino, 259, 283
Fenacetina, 221
Fenciclidina (PCP), 160
Fenelzina, 145c
Fenetilamina, derivados, 156-157
Fenilbutazona, 257f
Fenilefrina, 60c, 201
Fenilpropanolamina, 201, 201c, 202c
Fenindamina, 351c
Fenitoína, 24c, 168c, 169, 171, 251, 253, 424, 537c
Fenobarbital, 8f, 121, 121c, 168c, 169, 171, 424
Fenofibrato, 325c, 327, 329c
Fenoles, 558c, 559
Fenolftaleína, 402
Fenoprofeno, 215c
Fenoterol, 61c
Fenotiacinas, 133-134, 134c
Fentanilo, 198c, 199
  intramucoso, 198c
  transdérmico, 198c
Fentolamina, 63c
Feocromocitoma, 62
Fexofenadina, 350, 351c
Fibrilación ventricular, 245, 246c, 247
Fiebre reumática, 212, 218
Filgrastim (CSF-granulocitos), 581c
Filtración, 266
  fisiología, 266-268
  renal, 266
Fisostigmina, 74, 74c, 76, 78
Fitoestrógenos, 435
Flecainida, 251
Flegmón, 194, 201
Flucitosina, 513, 513c, 514c, 516, 517, 519, 534c, 537c
Fluconazol, 354c, 513, 513c, 514c, 519, 532, 534c, 536c, 537c
Fludarabina, 570
Fludrocortisona, 421
Flujo sanguíneo
  a través del corazón, 233f
  distribución de medicamento, 19
Flumazenil, 93, 139
Flunisolida, 363c
Fluori-metano, 101c
Fluoroetilcloruro, 101c
Fluorouracilo, 570
Fluoxetina, 147, 147c, 537c
Fluoximesterona, 442c
Flurazepam, 121c, 123, 137c
Flurbiprofeno, 215c
Fluticasona, 363c, 422c
Fluvastatina, 325, 325c
Fluvoxamina, 147c
Foco ectópico, 245, 246, 247f
Formación reticular, 111, 114, 120, 137-138
Formaldehído, 557, 558c, 559, 560c, 562
Formas de medicamentos, 15-16
Formulación de medicamentos, 19
Formulario Nacional/Farmacopea de Estados Unidos (USP/NF), 8
Foscarnet, 527c, 531, 532, 533, 535c
Fosfato, 464, 467
  sodio, 403c
    de hidrocortisona, 422c
Fosfenitoína, 169
Fosfodiesterasas (PDE), 444
Fósforo (^{32}P), 571c
Fosinopril, 284c
Fracción, 39, 40-41, 40f
  apropiada, 39, 40
  incorrecta, 39, 40
FSH (hormona folículo estimulante), 410c, 429-430, 433, 436, 437
Ftalilsulfatiazol, 503c
Fuentes de medicamentos, 3-4
Función intestinal, 398
Fungicidas, 511, 516
Furosemida, 47, 241, 269c, 273, 274c, 275, 282

Gabapentina, 168c, 170
Galamina, 88-90, 89f, 90c
Galantamina, 74c
Gametocitos, 543, 545
Ganciclovir, 525, 527c, 529, 531, 532, 533, 535c, 537c
Ganglios basales, 111, 113, 133, 175-177, 179
Gasto cardiaco (CO), 279, 280, 320
Gastritis, 125
Gemfibrosil, 325c, 327, 328, 329c, 475
Gentamicina, 501c
GERD (enfermedad por reflujo gastroesofágico), 370, 373-374, 376, 377c
Geriatría, 30-35
  apego de medicamentos, 34-35
  farmacocinética, 31-32, 32c
  respuesta de medicamentos, 33-34, 34c
  uso de medicamentos anticolinérgicos en, 78
Giardia lamblia, 548
Gigantismo, 408, 411
Ginecomastia, 273
Glaucoma, 73, 188, 271
Gliburida, 473, 474c
Glicerina, 269c, 270, 270c
Glimepirida, 473, 474c
Glipicida, 473, 474c
Globulina unidora de tiroxina (TBG), 452
Glucagon, 465
Glucocorticoides, 415, 416-420, 418c, 419c, 421c, 422c, 423c
Gluconato
  calcio, 457c
  clorhexidina, 560c
Gluconeogénesis, 417, 420c, 464, 465
Glucopirrolato, 77c, 382, 383c
Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD), 546
Glucósidos cardiacos, 239-241, 240c
  administración y vigilancia del paciente, 241
  efectos farmacológicos, 239-240
  efectos tóxicos y adversos, 240-241

farmacocinética, 240
indicaciones clínicas, 241
interacciones con medicamentos, 241
niveles séricos de electrólitos, 240
Glucosuria, 464, 466
Glutaraldehído, 557, 558c, 560c, 562
Gonadotropina coriónica humana (HCG) 437-438
Goserelina, 571
Gota, 222-224, 226c
Gram
negativos, 495
positivos, 495
Granisetrón, 389, 390c
Grepafloxacina, 505c
Griseofulvina, 513c, 514c, 516, 517, 534c
Guaifenesina, 201, 202c
Guanabenz, 282
Guanadrel, 66
Guanfaicina, 282
Guanitidina, 66, 283c
Guanosina monofosfato cíclico (GMP cíclico), 361

Hachís, 154, 161
Halazepam, 137c
Halofantrina, 551, 551c
Haloperidol, 134, 134c, 159
Haloprogina, 513, 513c, 514c
Halotano, 186, 187c
HDL. *Véase* Lipoproteína de alta densidad
HDN (enfermedad hematológica del recién nacido), 292
Helicobacter pylori, 373, 392
Hemaglutinina, 524
Hematínico, 332, 335-336, 382c
Hematuria, 288, 292
Hemoglobina, 333
Hemorragia, 288, 291
Hemorroides, 402
Hemostáticos, 402
Heparinas, 290-292, 290c, 293c, 295, 296, 299
Hernia, 397, 401
Heroína, 197, 197c, 198c
Herpes, 521, 526, 530
Hexaclorofeno, 557, 558c, 559, 560c, 561, 562
Hexametonio, 83
Hidantoínas, 169
Hidralazina, 242c, 283
Hidrato de cloral, 121c, 124
Hidrato de terpina, 201
Hidroclorotiazida, 269c, 272c, 322c, 534c
Hidrocodeína, 196, 197c, 200-201, 201c, 220c
Hidroflumetiacida, 269c, 271, 272c
Hidrógeno (H^+), 316
Hidromorfona, 197c, 198c, 200-201
Hidroxicianocobalamina, 337
Hidroxicloroquina, 545, 545c
Hidróxido
aluminio, 384c, 385c, 386
magnesio, 384c, 385c, 386, 403c
Hidroxizina, 351c, 352, 382
Hígado
efecto anestésico general sobre, 186
metabolismo, 322
Hiosciamina, 77c, 382
Hiperacidez, 370, 373
Hiperalgesia, 194, 196
Hipercalcemia, 238, 240, 371, 385, 450, 456, 457-458
Hiperclorhidria, 371, 373
Hiperfosfatemia, 371, 386
Hiperglicemia, 245, 251, 273, 464, 465
Hiperlipidemia, 321, 323-324
Hipermovilidad, 371, 382
Hiperpotasemia, 238, 240
Hiperquinesis, 148
Hipersensibilidad, 98, 103, 104, 105, 556, 562
Hipertensión, 34c
administración y vigilancia del paciente, 285
clasificación de, 281c
definiciones, 279-280
esencial, 279, 280
maligna, 279, 285
papel de los riñones en, 281
secundaria, 280
terapia antihipertensiva, 62-66, 84, 281-285
Hipertermia, 91, 189, 190
maligna, 87, 91, 92, 189, 190
Hiperuricemia, 222, 271, 273
Hipervitaminosis, 305, 310, 311, 312, 313
Hipocloremia, 265
Hipoclorito de sodio, 558c, 561c, 562
mixto, 558c
Hipocrómico, 333
Hipofosfatemia, 385
Hipoglicemia, 465
Hipoglucemiantes orales, 471-475, 474c, 476c
Hiponatremia, 397, 402
Hipoparatiroidismo, 456
Hipopotasemia, 34c, 238, 240, 265, 271, 272, 275, 397, 402, 423
Hipotálamo, 5, 111, 114. 183, 184, 409
Hipotensión, 103, 122, 203
ortostática, 93, 272, 275, 276
Hipoxia, 183, 186, 190
Hirsutismo, 428, 443
Histamina, 103-104, 346, 347-348, 348c, 349f, 360
HIV. *Véase también* Virus de inmunodeficiencia humana
Homatropina, 77c
Homeostasis, 51, 52
Hormonas, 408, 409
adrenocorticotrópica (ACTH), 410c, 421c
antidiurética (ADH), 125, 193, 203, 268, 409, 484, 485, 487
crecimiento (somatotropina), 409, 411
estimulante
células intersticiales (ICSH), 441
crecimiento, 410c
tiroides (TSH), 410c, 411-412, 451-455, 451f, 452c
folículo estimulante (FSH), 410c, 429-430, 433, 436, 437
gonadales
hormonas, sexuales femeninas, 428-441
masculinas, 441-444
liberadora de tirotropina (TRH), 412
luteinizante (LH), 410c, 429-430, 436, 437, 441
hipófisis anterior, 409-412, 410c, 410f
paratiroidea, 456
regulación de la secreción, 411
sexuales
femeninas, 428-430, 429f, 433-441
masculinas, 441-444, 442c
trópicas, 416
usos de, 409
Humor acuoso, 265, 271

IBS (síndrome de colon irritable), 76, 382, 384,
Ibuprofeno, 215c, 220c, 296
ICSH (hormona estimuladora de células intersticiales), 441
Idarubicina, 571c
Idoxiuridina, 525, 526, 527c, 530, 533
Ifosfamida, 569c
Imipenem, 499, 535c
Imipramina, 146c, 354c, 453
Impotencia, 444
Incompatibilidades
medicamentos, 25c, 87, 91
solución, 189-190
Indapamida, 269c, 272c, 322c
Indicaciones de medicamentos, 2, 4
Índice, 39, 42
cardiaco, 279, 280
internacional regulado (INR), 296, 298
metabólico basal (BMR), 451
terapéutico (TI), 3, 7
Indinavir, 525, 526, 528c, 529, 531-533, 535c, 536c
Indometacina, 214, 215c, 223c, 226c, 460
Indondiones, 294
Inducción
anestesia general, 184, 185
enzimática, 14, 20
parto, 486
Inervación cardiaca, 234
Infarto, 288
miocardio, 232, 235
Infecciones
dermatofíticas, 511, 512-513, 513c, 516
nosocomiales, 557, 559
Vincent, 561
virales
herpes, 521, 526, 530
influenza, 519-521, 526, 530
medicamentos antivirales, 524-533, 525f, 527c-528c, 535c-537c
propagación del virus, 523
virus de inmunodeficiencia humana (HIV), 521-524, 522c, 523c
Infestación parasitaria por hongos, 549-552
Infiltración de anestesia, 98, 102
Inflamación, 212- 213, 213f
Infliximab, 580
Influenza, 519-521, 526, 530
Inhibición enzimática, 14, 20
Inhibidores
absorción de colesterol, 326
absorción de glucosa, 474c, 475-477, 477f, 479
alfa-glucosidasa, 474c, 475-477, 477f
anhidrasa carbónica, 269c, 270-271, 270c
beta-lactamasa, 499
bomba de protones, 372f, 375c, 377c, 380-381
catecol-O-metiltransferasa (COMT), 178
COMT (catecol-O-metiltransferasa), 178
enzima convertidora de angiotensina (ECA), 242, 242c, 279, 281, 284, 284c
HMG-CoA reductasa, 325-326, 325c, 328-329, 329c
monoamino oxidasa (MAO), 144-145, 145c, 149, 207
neuraminidasa, 524, 530

Inhibidores (*cont.*)
no nucleósidos de transcriptasa reversa (NNRTI), 525
selectivos de COX-2, 212, 214, 216c, 227
selectivos de recaptura de serotonina (SSRI), 147-148, 147c, 149
Inmunidad, 511, 520
adquirida, 511, 520
Inmunoestimulación, 576, 577
Inmunofarmacología, 576, 577
Inmunosupresión, 512, 523, 576, 577
INR (índice internacional regulado), 296, 298
Insomnio, 124
Insuficiencia cardiaca congestiva (CHF), 34c, 235, 238, 239
terapia, diurética, 241-242
glucósida cardiaca, 239-241
vasodilatadora, 241-242, 242c
Insulina, 45
secreción, 465
terapia, 467-471, 468c, 472c
Interacciones de medicamentos, 25, 25c. *Véanse también* medicamentos específicos
analgésicos, opioides, 206-207
no opioides, 224, 226c
anestesia local, 103-104
anticoagulantes, 295-296, 297c-298c
antidepresivos tricíclicos, 147c
benzodiacepinas, 139
beta-bloqueadores, 64
con enfermedad en la vejez, 33, 34c
glucósidos cardiacos, 241
medicamentos, anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs), 224, 226c
antipsicóticos, 136
antivirales, 532, 534c-537c
hipolipidémicos, 327-328, 329c
Interferones, 576, 577
alfa (α-IFN), 581
beta (β-IFN), 581c
gamma (γ-IFN), 581c
Interleucinas, 576, 577
2, 581
Intoxicación, 212, 219
Inyección
intramuscular (IM), 14, 17, 18c
intravenosa (IV), 14, 17, 18c
Ionización de medicamentos, 19
Ipepac, 387-388
Irrigación, 557, 559
Isocarboxazida, 145c
Isoetarina, 61c, 362c
Isofluorano, 186, 187c
Isoniacida (INH), 506-507, 535c, 536c
Isopropamida, 382
Isoproterenol, 61, 61c, 362c
Isotónico, 305, 315
Isótopos radiactivos, 571c, 572
Isotretinoína, 310
Isquemia, 212, 214
Isradipina, 259, 283
Itraconazol, 328, 354c, 475, 513, 513c, 514c, 516, 517, 519, 532, 534c

Kanamicina, 189, 501c
Kaolín/pectina, 241
Ketaconazol, 354c, 513, 513c, 515c, 516, 517, 519, 535c, 536c, 537c
Ketoprofeno, 214, 215c, 296

Labetalol, 64c
Lactancia, 428, 429
exposición a medicamentos durante, 23, 24c
Lactato de calcio, 457c
Lactulosa, 402, 403c
Lamivudina, 525, 528c, 531, 536c
Lamotrigina, 170
Lansoprazol, 375c, 377c, 379c, 380-381
Laringoespasmo, 190
Latido ectópico, 238, 240
Lavado, 212, 221
gástrico, 221, 332, 336
Laxantes, 401-402, 403c, 404
LD_{50}, 2, 7
LDL. *Véase* Lipoproteína de baja densidad
Lecitina, 76
Leflunomida, 580
Lepirudina, 292
Lesiones crónicas, 333
LET (lidocaína, epinefrina, tetracaína), 101c, 102
Leucopenia, 212, 224
Leucotrienos, 360
Leuprolida, 571
Levamisol, 581c
Levetiracetam, 170
Levodopa, 176-178, 177c, 336
Levodopa/carbidopa, 177, 177c
Levofloxacina, 505c
Levometadil, 204, 205c
Levonorgestrel, 432c, 436
Levorfanol, 197c, 198c, 207
Levotiroxina sódica, 452c
LH (hormona luteinizante), 410c, 429-430, 436, 437, 441
Lidocaína, 101c, 102, 103, 189, 248c, 250
Linezolid, 506
Linfocitos, 577-581
Linfopenia, 576, 578
L-hiosciamina, 383c
Liotironina sódica, 452c
Lipodistrofia, 464, 470
Lipólisis, 291
Lipoproteína, 312, 322-328
alta densidad (HDL), 322-323, 324f, 325-328, 435, 439
baja densidad (LDL), 322-328, 324f, 435, 439
lipasa, 290
muy baja densidad (VLDL), 322, 325-327
Lipresin, 485-486, 488c
Líquido
extracelular (ECF), 314
intracelular (ICF), 314
Lisinopril, 242c, 284c
Lisis, 557
Lisosomas, 415, 418
Litio, 24c, 143, 144, 149-150, 275, 453, 454
Lomefloxacina, 505c
Lomustina, 569c
Loperamida, 401
Loracepam, 137c, 138, 170, 551c
Loratadina, 350, 351c, 352
Losanjes, 16
Losartán, 285
Lovastatina, 325-326, 325c, 327, 328
Loxapina, 134c, 135
LSD (ácido dietilamida lisérgico), 155-156

Mecamilamina (*Inversine*), 84, 283c
Macrófagos, 577, 578f
Mafenida, 503c
Malabsorción, 333, 335
Maligno, 566, 567
Manía, 143, 149
Manitol, 269, 269c, 270c, 275-276
Mantenimiento de anestesia general, 184, 185
Maprotilina, 146c
Marihuana, 160-162
Mastocística sistémica, 378
Mastocitos, 349f, 378
Mebendazol, 550c
Mecanismo de acción, 2, 5
Meclizina, 351c, 389, 390c
Meclofenamato, 214, 215c
Mecloretamina, 568-569, 569c
Mediadores químicos, 358, 360
Medicamentos
ácidos, 19
alfa-adrenérgicos, 60, 60c, 66f, 122
alquilantes, 568-569, 569c
alucinógenos, 154, 155-157
amplio espectro, 495, 497
antihelmínticos, 549-552, 550c
antianginosos, 256-260
antiansiedad, 123-124, 131, 136-139, 137c, 188, 189c
antiarrítmicos, 245, 247-253
administración y vigilancia del paciente, 253
asociados a anestesia general, 188, 189c
clase 1, 248-251
clase 2, 251-252
clase 3, 252
clase 4, 252-253
consideraciones especiales de uso, 253
cuadro de usos, 248c
antibacterianos. *Véase también* medicamentos específicos
aminoglucósidos, 501-502, 501c
cefalosporinas, 499-501, 500c
clindamicina, 506
cloranfenicol, 505-506
espectro, 496-497
fluoroquinolonas, 505, 505c
macrólidos, 504
para tuberculosis, 506-507
penicilinas, 497-499, 498c
quimioprofilaxis, 507
resistencia, 497, 499, 506
sulfonamidas, 503-504, 503c
tetraciclinas, 502-503, 502c
vancomicina, 506
anticolinérgicos, 70, 76-78, 77c
administración y vigilancia del paciente, 78
antídotos para intoxicaciones, 76
asociados a anestesia general, 188, 189
como antieméticos, 390c
efectos tóxicos y adversos, 78
indicaciones clínicas, 76-77, 77c
interacción con agentes bloqueadores ganglionicos, 84c
para, asma, 362-363
enfermedad de Parkinson, 179, 179c
trastornos gastrointestinales, 372f, 382-384, 383c, 400, 400c, 401
anticolinesterasas, 73-76
anticonvulsivos, 166, 168, 171

antidepresivos, 144-148
administración y vigilancia del paciente, 149
inhibidores, de la monoamino oxidasa, 144-145, 145c, 149
selectivos de la recaptura de serotonina, 147-148, 147c, 149
tricíclicos, 145-147, 146c, 147c, 149
antiepilépticos, 166-171
antiespasmódicos, 76, 383-384, 383c
antigota, 222-224, 226c
antihipertensivos
administración y vigilancia del paciente, 285
agentes diuréticos, 281-282, 322c
antagonistas de calcio, 283-284, 284c
bloqueadores, beta adrenérgicos, 283
del receptor de angiotensina, 285
simpáticos, 282-283, 283c
inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), 284, 284c
para crisis hipertensiva, 285
vasodilatadores, 283
antiinflamatorios no esteroides (NSAID), 196, 212
absorción y metabolismo, 216
acetaminofén, 220-222, 249c
administración y vigilancia del paciente, 225
consideraciones especiales, 217
conteniendo mezcla de medicamentos, 220c
dosis recomendadas en el adulto, 215c, 216c
efectos adversos, 216-217
indicaciones clínicas, 214, 216
interacciones con medicamentos, 224, 226c
mecanismo de acción, 213, 214
para, alivio del dolor, 195f, 196
asma, 363, 363c
salicilatos, 217-220
antimaniacos, 149-150
antimicóticos, 512-519
administración y vigilancia del paciente, 518
contraindicaciones, 517, 519
cuadro de dosis, 514c-515c
efectos adversos, 517
farmacocinética, 516-517
indicaciones clínicas, 513, 516
mecanismo de acción, 516
antimicrobianos, 494, 496
antipalúdicos, 544-547, 545c
antiparkinsonianos, 175-180
antiplaquetarios, 289-290, 290c, 294-295
antipsicóticos, 131, 132-136, 134c, 188
antisecretores, 370, 376-384, 379c
antagonistas del receptor H_2, 376-380
anticolinérgicos, 382-384
antiespasmódicos, 382-384
estimulantes gastrointestinales, 381-382
inhibidores de la bomba de protones, 380-381
prostaglandinas, 380
antiserotonina, 382, 383c
antivirales
absorción, 529
administración y vigilancia del paciente, 532-533
contraindicaciones, 531
cuadro de, 527c-528c
efectos adversos, 530-531
excreción renal, 529-530
indicaciones clínicas, 526
interacciones con medicamentos, 532, 534c-537c
mecanismos de acción, 524-525
metabolismo microsomal hepático, 529
resistencia, 525-526
bactericidas, 494, 497
bacteriostáticos, 494, 496
básicos, 19
beta-adrenérgicos, 60-61, 61c, 66f, 72c, 361, 362c
bloqueadores beta-adrenérgicos, 259-260
administración y vigilancia del paciente, 260
antagonistas de calcio, 259
indicaciones clínicas, 260
nitratos y nitritos, 257-259, 258c
bloqueadores del receptor de angiotensina, 285
bloqueadores neuromusculares, 188, 551c
carcinogénicos, 576, 579
colinérgicos, 73-75, 74c
acción-directa, 73, 74c
acción-indirecta, 73-74, 74c
administración y vigilancia del paciente, 75
asociados a anestesia general, 188, 189c
efectos tóxicos y adversos, 75
indicaciones clínicas, 73, 75-76
interacción con agentes bloqueadores ganglionicos, 84c
control de la ansiedad, 123-124, 131, 136-139, 137c, 188, 189c
en la leche materna, 23, 24c
fertilidad, 428, 437-438, 439
hipnóticos, 118, 119
hipolipidémicos, 321-329
ácido nicotínico, 326-327
administración y vigilancia del paciente, 328
contraindicaciones, 327
cuadro de dosis, 325c
derivados del ácido fíbrico, 327
efectos adversos, 328
indicaciones clínicas, 327
inhibidores de HMG-CoA reductasa, 325-326, 325c, 328, 329c
inhibidores de la absorción de colesterol, 326
interacciones con medicamentos, 327-328, 329c
secuestradores de ácido biliar, 324-325, 325c, 327-328, 329c
uso en el embarazo, 328-329
inhibidores de leucotrienos, 363
inmunoestimulantes, 581, 581c
inmunosupresores, 578-580
mutagénicos, 576, 579
no barbitúricos, 118, 119
ototóxicos, 502
prescripción, 2, 8
que afectan ganglios autonómicos, 82-84
sedativos-hipnóticos, 118-127, 121c
asociados a anestesia general, 188, 189c
simpatolíticos de acción central, 282-283
sintéticos, 194, 196
ulcerogénicos, 371, 373
Medidas de conversión, 43-44
Medroxiprogesterona, 431c, 436, 438
Médula
cerebral, 111, 113
espinal, 114
oblongada, 111, 114
Mefenitoína, 169
Mefloquina, 544-546, 545c, 551, 551c, 552
Megaloblastos, 333
Megestrol, 438
Melfalán, 569c
Meloxicam, 215c
Menarca, 428
Menopausia, 428, 433-434, 445-446
Menotropinas, 437-438
Menstruación, 428, 429
Meperidina, 45, 197c, 198c, 203, 206-207
Mepivacaína, 101c, 102
Meprobamato, 220c, 382
Mercaptopurina, 570
Mescalina, 156
Mestranol, 432c
Metabolismo
hepático microsomal, 370, 377, 529
medicamentos, 20, 25, 32, 33c
primer paso, 14, 20
Metacolina, 73
Metacualona, 124
Metadona, 197c, 198c, 199, 204, 205c, 234
Metales pesados, 557, 558c
Metanfetamina, 148c, 157
Metaproterenol, 61c, 362c
Metaraminol, 60c
Metástasis, 567
Metaxolona, 93c
Metazolamida, 269c, 270c
Metdilacina, 351c
Metformina, 474c, 477-479
Meticilina, 189, 498c
Meticlotiazida, 269c, 272c
Metildopa, 65, 189, 282, 283c, 336
Metilenedioxianfetamina (MDA), 160
Metilendioximetafetamina (MDMA), 160
Metilergonovina, 486, 488c
Metilfenidato, 148c
Metil-salicilato, 217
Metiltestosterona, 442c
Metiltiouracilo, 455
Metimazol, 455, 455c
Metocarbamol, 89f, 93c
Metoclopramida, 375c, 377c, 379c, 381-382, 390c
Metohexital, 186-187, 187c, 189
Metolazona, 269c, 271, 272c
Metoprolol, 64c, 283c, 378
Metotrexato, 551c, 569-570
Metoxamina, 60c
Metoxifluorano, 186, 187c
Metronidazol, 373, 392, 537c, 548, 549, 552
Metscopolamina, 77c
Mexiletina, 251
Mezlocilina sódica, 498c
Mialgia, 212
Miastenia gravis, 74, 75, 89, 91
Micofenolato de mofetilo, 580
Miconazol, 354c, 512, 513, 513c, 515c, 516, 517, 534c
Micosis, 512
Midazolam, 93, 139, 186, 187c, 188, 190, 534c
Midriasis, 77, 78, 83, 203
Mielosupresión, 567, 568
Miglitol, 474c, 475

Minerales, 314-315
deficiencia, 307c
ingesta alimenticia recomendada, 307c
Mineralocorticoides, 415, 420-421, 420c, 421c
Minociclina, 502, 502c
Minoxidil, 283
Miocardio, 232, 233
Miometrio, medicamentos que afectan
oxitócicos, 486-487, 488c
tocolíticos, 487-488, 488c
Miosis, 203
Misoprostol, 374c, 380, 392
Mivacurio, 90c
Mixedema, 450, 452
Moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), 434
Molindona, 134c, 135
Mometasona, 422c
Monoamino oxidasa (MAO), 58, 58f, 143, 144
Monofásico, 428, 430
Montelukast, 364
Morfina, 5, 19, 45, 189, 197, 197c, 198c, 199, 202, 207, 400-401
Morfología, 333
Moricizina, 251
Mostaza nitrogenada, 568
Motilidad intestinal, acción de medicamentos, 397-404
Moxifloxacino, 505c
Mucolíticos, 358, 364
Mucopolisacáridos, 288, 290
Muromonab-CD3, 580
Músculo liso
efectos de histamina en, 348
efectos de opioides en, 202-203
Músculo-esquelético, efectos de anestesia general, 186

Nabumetone, 215c
Nadolol, 63, 64c
Nafcilina sódica, 498c
Naftifina, 515c
Nalbufina, 198c, 199
Nalmefeno, 204, 205c
Naloxona, 5, 199, 204-205, 205c
Naltrexona, 205c
Nandrolona, 442c
Naproxeno, 215c, 223c, 296
Narcolepsia, 148
Narcóticos, 194, 400c, 401
Nateglinida, 473, 474c
Náusea, 190, 387, 388
Nedocromil, 364
Nefazodona, 148
Nefritis, 266, 268
Nefrotoxicidad, 531, 532
Nelfinavir, 525, 526, 528c, 529, 533, 536c
Neomicina, 501c
Neostigmina, 74, 74c, 76, 90
Nervios
eferentes, 51, 52
periféricos, 194, 195
somáticos, 52
viscerales, 52
Neuralgia por herpes zoster, 103
Neuroléptico, 131, 132
Neuroleptoanalgesia, 184, 188
Neuroleptoanestesia, 184, 188
Neuronas, 112, 113f
somáticas motoras, 89f
Neuropatía, 464, 466
periférica, por antivirales, 531
Neurosis, 131, 132
Neurotransmisor, 51, 53-54, 112, 113f, 176
Neutropenia, 531
Nevirapina, 525, 528c, 531, 536c
Niacina, 325c, 326-327
dieta, 313, 317
Niacina y lovastatina, 325c, 326
Nicardipina, 259, 283, 284c
Nicotina, 82, 83
Nifedipina, 259, 283, 284c
Nistagmo, 245, 251
Nistatina, 512, 513c, 515c, 516, 517, 519
Nitrato
amilo, 258c
plata, 558c, 560c, 561
Nitritos y nitratos
educación del paciente, 258-259
efectos adversos, 258
mecanismo de acción, 257
para angina, 257-259, 258c
uso clínico de nitroglicerina, 257-258
Nitroglicerina, 16, 242c, 257-259, 258c
Nitromersol, 558c, 560c, 561, 562
Nitroprusiato de sodio, 242c, 285
Nitrosoureas, 568, 569c
Niveles sanguíneos de medicamento, 21
Nizatidina, 374c, 377-378, 377c, 379c
NNRTI (inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa), 525
NO (óxido nítrico), 257
Nociceptina, 199
Nodo auriculoventricular (AV), 234, 246, 249, 252
Nombre
genérico, 2, 8
químico, 2, 8
Nomenclatura de medicamentos, 8, 8f
Norepinefrina, 60c
endógena, 51, 54, 58-60, 58f, 59c, 63, 65-66, 65f, 157, 157f, 429f
Noretindrona, 431c, 432c
Noretinodrel y mestranol, 431c
Norfloxacina, 505c
Norgestrel, 432c
Nortriptilina, 146c
Noscapina, 200
NSAID. *Véase* Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos
Nucleósidos, 512, 525
Numerador, 39, 40
Número mixto, 39, 40
Nutrición, 305-317
administración y vigilancia del paciente, 317
agua corporal y, 314
dieta y enfermedad, 306-307
efecto del alcohol sobre, 126
electrólitos, 315-316
guía piramidal de alimentos, 308-309, 308f
ingesta alimenticia recomendada (RDA), 307, 307c
minerales, 314-315
parenteral total (TPN), 306, 316
recomendaciones alimenticias, 307-308
vitaminas, 307c, 309-314, 317

Ofloxacina, 505c
Ojos, efectos opioides sobre, 203
Olanzapina, 134c, 135
Oligoespermia, 428, 443
Oliguria, 194, 203, 266, 268
Omeprazol, 375c, 377c, 379c, 380-381
Ondansetrón, 389, 390c
Opiáceos, 194, 197, 400, 400c
Opio (*Opium Tincture*), 198c, 400, 400c, 401
Orfenadrina, 89f
Organismos oportunistas, 512, 523
Órgano blanco, 408, 409
Oro (^{198}Au), 571c
Oseltamivir, 524, 526, 529, 530
Ósmosis, 398, 402
Osteoporosis, 428, 434-435, 451, 458, 460
Ovulación, 428, 429
Oxacilina sódica, 498c
Oxaprocina, 215c
Oxazepam, 137c
Oxazolidinedionas, 170
Oxibutinina, 77c
Oxicloroseno de calcio, 560c
Oxicodona, 197c, 198c, 199, 220c
Oxiconazol, 515c, 517
Óxido
nítrico (NO), 257
nitroso, 185, 186, 187c, 188
Oxifenbutazona, 257f
Oxifenciclimina, 383c, 384
Oximetolona, 442c
Oximorfona, 197c, 198c, 199
Oxitetraciclina, 502c
Oxitocina, 409, 484-486, 488c
Oxitócicos, 486-487, 488c
Oxiuros, 549, 550c, 551

Paclitaxel, 4, 570, 571c
Paludismo, 543
etapas de, 544f
medicamentos antipalúdicos, 544-547, 545c
Pamabrom, 269c, 274
Pamidronato, 457c, 458
Pancuronio, 88-90, 89f, 90c
Pantopon, 198c
Pantoprazol, 375c, 377c, 380-381
Pantotenato de calcio, 313
Parálisis medular, 184
Parametadiona, 170
Parasimpatolítico, 70, 76
Parasimpatomimético, 70, 73, 74
Paregórico, 198c, 400, 400c
Parkinsonismo, 131, 133, 175, 176
Paromomicina, 547-548, 547c
Paroxetina, 147c
Patogénico, 495
PCP (fenciclidina), 160
Pediátrico
cálculo de dosis, 45-46
consideraciones de medicamentos, 23-25, 28c
Pegaspargasa, 571c
PEG-ES (solución polietileno glicol-electrólitos), 402, 403c
Penicilamida, 336
Penicilina, 497-499, 498c
G, 189, 497, 498c
G benzatínica, 498c
G procaínica, 498c
V, 497
V potásica K, 498c
Penicilinasa, 495, 497, 499
Pentamidina, 532, 537c

Pentazocaína, 197c, 198c, 207
Pentolinio, 83
Pentostatina, 570
Perfenacina, 352, 389, 390c
Perforación, 371, 373
Pergolida, 178
Perimenopausia, 128, 133
Peristalsis, 398
Perniciosa, definición de, 333
Peróxido, 558c
  hidrógeno, 558c, 560c, 561
Peso
  corporal, 22, 46
  en peso (W/W), 44
  en volumen (W/V), 44
Petequia, 212, 218
Petit mal. *Véase* Crisis de ausencia
Pilocarpina, 73, 74c
Pimozida, 134c, 135
Pindolol, 64c
Pioglitazona, 474c, 480
Pipecuronio, 90c
Piperacilina, 498c
Piperacilina-tazobactam, 499
Piperazina, 550
Pirámide guía de alimentos, 308-309, 309f
Pirantel pamoato, 550, 550c
Pirazinamida, 507
Pirbuterol, 362c
Piriamina/feniramina/fentoloxamina, 351c
Piridostigmina, 74c, 75
Piridoxina, 313
Pirilamina, 201
Pirimetamina, 544, 545, 545c, 549, 551c
Piroxicam, 214, 215c
Pituitaria
  glándula, 114, 409-412, 410f, 470f
  posterior, polvo de, 485
Placa de gelatina, 301
Placebo, efecto, 22
Policarbofil, 403c
Polidipsia, 464, 466
Polifagia, 464, 466
Polifarmacia, 30, 34
Polipéptido, 451, 458, 484, 485
Politiazida, 269c, 272c, 322c
Poliuria, 466
Polvos, 15
Pons, 111, 114
Porcentaje, 39, 42
  composición, 306, 315
  grasa corporal, 22, 32
Porfiria, 512, 517
Posología, 4c
Posparto, 484, 486
Potasio (K^+), 316
Potasio, bitartrato, 403c
Potencia, 2, 6
Potencial de acción, cardiaco, 247f
Pralidoxima, 74,
Pramipexol, 177c, 178
Pravastatina, 325, 325c, 327
Prazepam, 137c
Praziquantel, 550c
Prazosina, 63c, 242c, 283c
Prednisolona, 418c, 422c, 578
  acetato, 419c, 422c
  tebutato, 419c
Prednisona, 363, 418c, 422c, 578
Preparaciones
  acuosas, 15
  alcohólicas, 15
  hierro, 335-336, 335c
  repositorias, 415, 419
  semisólidas, 15
  Senna, 403c
  sólidas, 15
Presencia de enfermedad y respuesta a medicamentos, 22, 33, 34c
Presión
  osmótica, 19
  sanguínea
    definición, 279, 280
    factores fisiológicos controladores, 280-281
    medicamentos antihipertensivos, 281-285
Presor, 484
Prez-Pak, 101c
Prilocaína, 101c, 102
Primaquina, 545, 545c, 546
Primidona, 169
Probenecid, 223c, 224, 226c, 530, 532, 535c, 536c, 537c
Procaína, 101c, 102, 104, 105
Procainamida, 248c, 250, 253
Procarbacina, 571c
Prociclidina, 179c
Proclorperazina, 134c, 189, 352, 389, 390c
Productos
  capa entérica, 16, 332, 336
  desgaste metabólico, 266, 268
  liberación retardada, 16
  transdérmicos, 16
Profilácticos
  definición, 347
  medicamentos, 348
Profilaxis, 212, 223, 543, 544
Progesterona, 429-430, 429f, 431c, 436, 438-40
  medicamentos, 431c
Prolactina, 410c
Promazina, 189
Prometazina, 134c, 189, 201c, 350, 351c, 352, 353, 389, 390c
Propafenona, 251
Propantelina, 77c, 382, 383c
Propiltiouracilo, 455, 455c
Propofol, 186-188, 187c
Proporción, 39, 42
Propoxifeno, 197c, 198c, 220c
Propranolol, 63, 64c, 160, 248c, 251, 253, 259, 283, 283c
Prostaciclina, 294
Prostaglandinas, 212-213, 213f, 218, 221, 359, 360, 372f, 374c, 380
  para aborto terapéutico, 486-487
Prostático
  cáncer, 431c
  hipertrofia, 34c
Protamina, sulfato, 291
Proteína
  plata, 558c, 561c
  unidora plasmática, 19, 25, 32
Proteolítico, 371
Protozoarios, 543
  infección, 543-549, 547c, 551c
Protriptilina, 146c
Prueba de Schilling, 337
Psicosis, 131, 132, 158, 159
  Korsakoff, 126
Psicotomiméticos, medicamentos, 154-162
Psilocibina, 156
Psyllium hidrofílico, 403c
PT (tiempo de protrombina), 296, 298
PTT (tiempo parcial de tromboplastina), 296, 298
Pubertad, 428
Purinas, antagonistas, 570
PVC (contracción ventricular prematura), 240, 245, 246, 246c, 247f

Quazepam, 121c
Quelantes, 295
  definición, 332, 336
Quetiapina, 134c
Quilomicrones, 322
Quimioprofilaxis, 495, 507
Quimioterapia, 495, 566, 567-568. *Véase también* Agentes antineoplásicos
Quinestrol, 431c, 436
Quinetazona, 269c, 272c, 282, 322c
Quinidina, 241, 248-250, 248c, 253, 535c, 536c
Quinina, 3-4, 544-548, 545c, 551, 551c, 552
Quinolonas, 336
Quinupristina-dalfopristina, 506

Rabdomiólisis, 326
Rabeprazol, 375c, 377c, 380-381
Raloxifeno, 434
Ramipril, 284c
Rango terapéutico, 21f
Ranitidina, 374c, 377-379, 379c, 391, 460
  citrato de bismuto, 375c
Rapacuronio, 90c
Raynaud, enfermedad, 62
Reabsorción tubular, 266-268
  secreción tubular, 268
Reacciones
  distónicas, 131, 133
  por lucha o vuelo, 51, 53
Rebote ácido, 370, 386
Receptores, 3, 5
  adrenérgicos, 51, 54, 58-60, 59c, 66f
  alfa-adrenérgicos, 57, 58-59, 59c
  beta-adrenérgicos, 57, 59, 59c
  colinérgicos, 51, 54, 72-73, 72f
  delta, 199
  kappa, 199
  Mm, 199, 200, 203
  muscarínicos, 70, 72-73, 72f
  nicotínico-muscular (Nm), 70, 73
  nicotínico-neural (Nn), 70, 73, 82, 83
  nicotínicos II (NII), 88, 89, 91
Recomendación dietética permitida (RDA), 307, 307c
Rectal, administración, 18c
Recuerdos, 154, 156
Referencia
  médica de escritorio (PDR), 8
  medicamentos, 8
Reflejos, 114
Refractario, definición de, 266
Relajantes
  musculares esqueléticos periféricos, 88-91, 106f
  músculo-esqueléticos, 87-94
    acción, central, 87, 88, 92-93, 93c
      directa, 91-92
      periférica, 88-91, 106f
    administración y vigilancia del paciente, 94
    antídotos, 76
    junto con anestesia general, 188, 189c

REM (movimientos oculares rápidos) sueño, 118, 120, 124
Remifentanilo, 198c
Remisión, 567, 568
Renal, sistema
  disfunción, 34c, 268-269
  efectos del alcohol en, 125-126
  excreción de medicamentos, 20, 529-530
Renina, 280, 281
Repaglinida, 473, 474c, 475
Reserpina, 65-66
Resistencia
  a medicamentos, 525-526, 566, 568
  bacteriana, 494, 497
  periférica, 280
Respiratorio, sistema
  enfermedad, 34c, 359-360
  medicamentos anticolinérgicos, efecto en, 76
  relajantes musculoesqueléticos, efecto en, 90
Respuesta a medicamentos en pacientes geriátricos, 33-34, 34c
Retención
  líquidos, 417
  urinaria, 75-76
Reteplasa, 299
Retinol, 309
Reye, síndrome de, 219, 512, 521
Ribavirina, 526, 527c
Riboflavina, 313-314, 317
Rifabutina, 536c, 551c
Rifampicina, 424, 475, 507, 534c, 535c, 536c, 537c, 551, 551c
Rimantadina, 526, 527c, 530, 536c
Riñones. *Véase también* Renal, sistema
  disfunción, 268-269
  fisiología renal, 266-268
  papel en la hipertensión, 281
Risedronato, 457c, 458
Risperidona, 134c, 135
Ritodrina, 487-488, 488c
Ritonavir, 525, 528c, 529, 530, 533, 536c
Rocuronio, 90c
Rofecoxib, 214, 216c
Ropinirol, 177c, 178
Ropivacaina, 101c
Rosiglitazona, 474c, 480
Rotura prematura de membranas obstétricas (PROM), 488
RSV (virus sincitial respiratorio), 526
Rutas de administración, 17, 20c

SA (sinoauricular) nodo, 234
Salicilamida, 217
Salicilatos, 215c, 217-220, 225, 226c
  colina, 223c
Salicilismo, 212, 219
Salmeterol, 61c, 362c
Salvado, 403c
Saquinavir, 525, 526, 528c, 529, 533, 535c, 536c, 537c
Sargramostim (CSF-macrófagos), 581c
Secobarbital, 45, 121c, 122
Secreciones
  salivales y bronquiales, efecto de la anestesia general sobre, 186
  tubulares, 266, 268
Secretagogos, 471-475, 474c, 476c
Secuestrantes de ácido biliar, 324-325, 325c, 327-328, 329c
Sedación, 118, 119
Seguridad de medicamentos, 7-8
Selegilina, 177c, 178
Semustina, 569c
Sensibilizador, 347
SERM (moduladores selectivos del receptor de estrógenos), 434
Serotonina, 133, 139
  antagonistas (5-HT), 388, 390c
Sertralina, 147c
Seudoefedrina, 60c, 201, 201c, 202c, 354c
Sildenafil, 444
Simpaticomimético, 58, 59, 122
Simpatolítico, 58, 59
Simvastatina, 325, 325c, 327
Sin receta médica (OTC) medicamento, 2, 8
Síndrome
  colon irritable (IBS), 76, 382, 384
  inmunodeficiencia adquirida (SIDA), 511, 521-523, 522c
  neuroléptico maligno, 133-134
  Zollinger-Ellison, 378-379
Sinergismo, 25c, 184, 188
Sinestesia, 154, 155
Sinoauricular (SA) nodo, 249, 252
Sistema
  apotecaries de medición, 43
  casero de medición, 43
  conducción del corazón, 232, 233-234, 234f
  endocrino, 408-412. *Véanse también* Hormonas; hormonas específicas
  función mixto de oxidasa, 30, 32
  genitourinario, efecto de medicamentos anticolinérgicos sobre, 76-77
  límbico, 111, 114-115, 137
  medición, 42-44
  métrico de medición, 42-43
  microsomal metabolizante de medicamentos (DMZ), 14, 20, 121
  Nervioso Autonómico (ANS), 51-54
    sistema nervioso parasimpático, 51, 52-54, 53f, 54f, 54c
    fisiología y farmacología, 52
    papel en el asma, 360-361
    sistema nervioso simpático, 51, 52-54, 53f, 54f, 54c
  nervioso central (CNS), 52, 111-115
    anestésico general, 185-186, 185f
    depresión, 119-126, 120f
    efecto anestésico local sobre, 103
    efectos, de medicamentos anticolinérgicos sobre, 77
      del alcohol sobre, 125
      opioides sobre, 199-200, 200f
  nervioso parasimpático, 51, 52-54, 53f, 54f, 54c
    medicamentos que afectan, 70-78
  nervioso simpático, 51, 52, 53f, 54f, 54c, 57-66, 132
Sistémico, definición de, 371
Sodio (Na^+), 315
  reabsorción a lo largo de la nefrona, 266-268, 267f
  retención, 421
Solubilidad lipídica, 18-19
Solución, 39, 44
  aminoácidos, 315c
  carbohidratada, 390c
  carbohidrato fosforatada, 389, 392
  electrolítica polietileno-glicol (PEG-ES), 402,403c
  lactato de Ringer, 315c
  Ringer, 315c
Soluto, 39, 44
Solvente, 39, 44
Somatotropina, 408, 411
Somatrem, 411
Sotalol, 252
SRS-A (sustancias de reacción lenta de la anafilaxis), 359, 360
SSRI (inhibidores selectivos de recaptura de serotonina), 147-148, 147c, 149
Stevens-Johnson, síndrome, 504, 546
Subcutánea, administración, 18c
Sublingual, administración, 18c
Subsalicilato de bismuto, 375c, 400c
Succinato de sodio de hidrocortisona, 422c
Succinilcolina, 88-91, 89f, 90c, 188, 189
Succinimidas, 170
Sucralfato, 372f, 376, 386-387, 391
Sueño NREM (movimiento no rápido de ojos), 118, 119, 124
Sufentanil, 197c, 198c
Sulbactam, 49
Sulconazol, 515c
Sulfacetamida, 503c
Sulfadiacina de plata, 503c, 558c, 561, 561c
Sulfadoxina, 544
Sulfadoxina-pirimetamina, 545c
Sulfametizol, 503c
Sulfametoxazol, 503c, 537c
Sulfameter, 503c
Sulfanilamida, 503
Sulfasalazina, 503c
Sulfinpirazona, 223c, 224, 226c
Sulfisoxazol, 503c
Sulfonamidas, 503-504, 503c, 549, 551c
Sulfonilureas, 534c, 535c
Sulindac, 214, 215c, 223c
Sumatoria, 25c
Supositorios, 16, 402
Supresión
  anfetaminas, 158
  barbitúricos, 122
  cocaína, 159
  LSD, 156
  marihuana, 162
  opioides, 204
  PCP, 160
Susceptibilidad antibiótica, 494, 495-496
Suspensión, 468
Sustancias controladas, 2, 9, 9c

Tabaquismo, 26
Tabletas, 16
TAC (tetracaina, adrenalina, cocaína), 100, 101c
Tacrina, 74c
Tacrolimus, 579-580
Tálamo, 111, 113-114
Talidomida, 24c
Tallo encefálico, 113
Tamoxifeno, 571
Tamsulosina, 63c
Tazobactam, 499
TBG (globulina unidora de tiroxina), 452
TCA (antidepresivos tricíclicos), 145-147, 146c, 147c, 149, 160
Tecnologías de reproducción asistida (ART), 437
Tegaserod, 382, 383, 383c

Tejido
adiposo, 183, 187, 464, 465
queratinizado, 512
Telmisartán, 285
Temazepam, 121c, 123, 137c
Tenesmo, 543, 547
Tenia, 549-550, 550c
Tenipósido, 570, 571c
Teofilina, 269c, 274, 361-362, 534c, 535c, 537c
Teoría de monoamina de la depresión mental, 143, 144, 149
Terapia
líquidos intravenosos (IV), 314, 315, 316
reemplazo, 415, 416, 417-418
hormonal (HRT), 430, 431c, 433-434, 439-440
Teratogenicidad, 23, 24c, 567, 569, 576, 579
Terazosina, 63c
Terbinafina, 515c, 517, 535c
Terbutalina, 6c, 362c, 487, 488c
Terconazol, 515c
Terfenadina, 353, 532, 534c, 535c, 536c
Terminaciones nerviosas adrenérgicas, 58, 58f
Terminales nerviosas colinérgicas, 71, 71f
Terminología relacionada a medicamentos, 4
Testosterona, 441-444, 442c, 445
acuosa, 442c
enantato de, 442c
propionato de, 442c
sistema transdérmico, 442c
Tetania, 456, 485, 486
Tetracaína, 101c, 105
Tetraciclínas, 189, 336, 373, 392, 502, 502c, 546-548, 547c
Tetrahidrocanabinol (THC), 154, 160, 161
Tetrahidrozolina, 60c
Tiabendazol, 550c
Tiagabina, 170-171
Tiamina, 313
Tiaminal, 186, 187c
Ticarcilina disódica, 498, 498c
Ticlopidina, 290, 293c, 294
Tiempo
protrombina (PT), 296, 298
parcial de tromboplastina (PTT), 296, 298
parcial de tromboplastina activada (APTT), 296, 298
Tietilperazina, 390c
Tiludronato, 457c, 458, 460
Timerosal, 557, 558c, 561, 561c
Timolol, 64c
Tinción de Gram, 495
Tiña, 512, 513c, 517
Tioconazol, 515c
Tiopental, 185, 186, 187, 187c, 189
Tioridazina, 134c
Tiosalicilato de sodio, 223c
Tiotepa, 569c
Tiotixeno, 134c
Tioxantinas, 134c, 135
Tirocalcitonina, 451
Tiroides, glándula
control hormonal de, 411-412, 411f
función, 451, 451f
hipersecreción de hormonas, 545
hiposecreción de hormonas, 451-452
medicamentos antitiroideos, 454-456, 455c
reemplazo hormonal, 452-454, 452c
tiroidea, 452c
Tirotóxica, crisis, 451, 455
Tiroxina, 411-412, 451-455, 451f, 452c
Tizanidina, 92, 93, 93c
Tobramicina, 501c
Tocainida, 251
Tocolíticos, 487-488, 488c
Tolazamida, 473, 474c
Tolbutamida, 473, 474c, 475
Tolcapona, 178
Tolerancia, 14, 25-26, 154, 155, 194
anfetamina, 158
barbitúrico, 122
cocaína, 159
cruzada, 154, 156
LSD, 156
marihuana, 162
opioides, 196, 203
PCP, 160
Tolmetin, 214, 215c
Tolnaftato, 513, 513c, 515c
Tolteridona, 77c
Tónico, definición de, 167
Tópica, administración, 17, 18c, 99, 100, 102
Torsemida, 269c, 273, 274c
Tourette, enfermedad, 135
Toxicología, 4c
Toxoplasma gondii, 548-549
Tramadol, 198c
Trandolapril, 284c
Tranilcipromina, 145c, 354c
Tranquilizadores, 188, 189c
Tranquilizante, 132
Transdérmica, administración, 18c
Transferencia antigénica, 511, 526
Trastorno
gastrointestinal, terapia de, 370-392
obsesivo-compulsivo (OCD), 147
sangrado menstrual, 438
Tratamiento de días alternos, 420
Trazodona, 148
Tretinoína, 310
TRH (hormona liberadora de tirotropina), 412
Triacetina, 515c
Triamcinolona, 363c, 418c, 422c
Triamtireno, 269c, 273, 276
Triazolam, 121c, 123-124, 137c, 534c
Triclormetiazide, 269c, 272c
Triclosán/irgasán, 558c
Tricomoniasis, 543, 549
Trifásico, 428, 430
Trifluoperacina, 134c
Triflupromazina, 134c, 352, 389
Trifluridina, 525, 526, 527c, 530
Trifosfato de adenosina (ATP), 238, 239
Triglicéridos, 321, 322-323, 324c, 325, 327, 329
Trihexifenidil, 179, 179c
Trimetadiona, 168c, 170, 171
Trimetafán, 83
Trimetobenzamida, 390c
Trimetoprim, 537c
Trimetoprim-sulfametoxazol, 401, 504
Trimipramina, 146c
Tripolidina, 351c
Tripolidina/seudoefedrina, 351c
Triyodotironina, 451-455, 451f
Troches, 16
Troglitasona, 479-480
Troleandomicina, 354c
Trombina, 301
Trombo, 289, 301
Trombocito, 288
Trombocitopenia, 291-292, 295
Tromboembolismo, 288, 289
Tromboflebitis, 289, 290, 438, 440
Tromboplastina, 289
Trombosis venosa profunda (DVT), 295
Tromboxano, 294
Trometamina de ketorolaco, 215c
Trópico, definición de, 416
TSH (hormona estimulante de tiroides), 410c, 411-412, 451-455, 451f, 452f
Tuberculosis, 506-507
Tubocurarina, 90c, 188
Túbulo contorneado
distal (DCT), 265, 266, 267f,
proximal (PCT), 266, 267f
Tumor, 567

U.S. Ingestión diaria recomendada (U.S.-RDA), 307
Úlcera, 371
decúbito, 556, 559
manejo de, 373, 374c-375c, 391
producción de, 371, 373
sitios de, 372f
Undecilenato de zinc, 513c
Ungüento, 16
Unión neuromuscular, 87, 88, 89f
Urea, 269c, 270, 270c
Uremia, 266, 268
Urofolitropina, 437-438
Uroquinasa, 299-300

Vacuna de la influenza, 520-521
Vagolítico, 88, 90
Valaciclovir, 527c, 529, 531
Valdecoxib, 214, 216c
Valerato de estradiol, 431c
Valsartán, 285
Vancomicina, 506
Variación
genética y efectos de los medicamentos, 22
individual, 14, 15, 22-23
Varicela, 219
Vasoconstricción, 99, 102
Vasodilatación, 99, 102
Vasodilatadores, 88, 90
interacción con agentes bloqueadores ganglionares, 84c
para, hipertensión, 283
insuficiencia cardiaca congestiva, 241, 242c
Vasopresina, 485-486
inyectada, 485, 488c
Vecuronio, 90c
Vejez. *Véase* Geriatría
Venlafaxina, 148
Verapamil, 241, 248c, 252-253, 259, 283, 284c
Vida media de los medicamentos, 14, 21
Vidarabina, 525, 526, 527c, 530
Vigilancia de los índices de infusión intravenosa (IV), 46-47
Vinblastina, 537c, 570, 571c
Vincristina, 537c, 570, 571
Vinorelbina, 571c
Violeta de genciana, 512, 514c
Virilización, 428, 443
Virus
inmunodeficiencia humana (HIV), 511, 521-524, 522c, 523c
medicamentos antivirales para, 524-526, 525f, 528c, 529-533
perfil clínico, 521-523, 522c
sincitial respiratorio (RSV), 526

Vitaminas, 309-314. *Véanse también* vitaminas específicas
A
administración y vigilancia del paciente, 317
contraindicaciones, 310
deficiencia, 310
fuente, 309
función en el cuerpo, 309
indicaciones clínicas, 309-310
productos, 310
sobredosis, 310
B, 313-314
B_{12} (cianocobalamina), 313, 336-338, 338c
C (ácido ascórbico), 314, 317
D (colecalciferol), 456-457
administración y vigilancia del paciente, 317
deficiencia, 311
fuente, 310
función en el cuerpo, 310-311
indicaciones clínicas, 310-311
interacciones con medicamentos, 311
productos, 311
sobredosis, 311
deficiencia, 307c
E
deficiencia, 312
fuente, 312
función en el cuerpo, 311
indicaciones clínicas, 312
interacciones con medicamentos, 312
productos, 312
sobredosis, 312
hidrosolubles, 312-314
ingesta diaria recomendada, 307c
K_1 (fitonadiona), 292, 293, 294, 312
K_3 (menadiona), 294
K_4 (manadiol), 294
liposolubles, 309-312
VLDL (lipoproteína de muy baja densidad), 322, 325-327
Volumen
en volumen (V/V), 44
eyección (SV), 280
Vómitos, 387, 388f, 390c. *Véase también* Emesis

Warfarina, 24c, 292, 293c

Xerostomía, 347, 352

Yodo, 459, 558c, 559, 560c, 562
(^{131}I), 454-455, 455c, 459, 571c
radiactivo (^{131}I), 454-455, 455c, 459, 571c
Yodóforos, 558c, 559, 562
Yodo-poloxámero, 558c, 560c
Yodo-povidona, 558c, 560c
Yodoquinol, 547c, 548
Yoduro de potasio y yoduro, 454, 455c
Yohimbina, 63c

Zafirlukast, 364
Zalcitabina, 525, 526, 528c, 529, 531, 537c
Zaleplón, 121c, 125
Zanamivir, 524, 526, 529, 530
Zidovudina, 340, 525, 526, 528c, 531, 532, 534c, 535c, 536c, 537c
Zileutón, 364
Zolpidem, 121c, 124-125
Zona de disparo de quimiorreceptor (CTZ), 200f, 387, 388f, 389